VOLUME 4
NUMÉRO 1
Printemps 2025

ISSN 2816-5152 (IMPRIMÉ)
ISSN 2816-5160 (EN LIGNE)

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

Syndrome de Richter dans le paysage canadien : perspectives cliniques et tendances émergentes
Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC
Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC

Rechute du lymphome à cellules B agressif au niveau du système nerveux central : perspectives sur les approches thérapeutiques actuelles
Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.
Anca Prica, M.D., M.Sc.

Traitement de première intention pour la LLA-B au Canada : stratégies actuelles et évolution des paradigmes
Curtis Marcoux, M.D.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire et autres chocs cytokiniques chez l'adulte
Mariam Goubran, M.D.
Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

Diagnostic et prise en charge du lymphome à petits lymphocytes (LPL) en 2025 par rapport à la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
Anthea Peters, M.D., M.Sc., FRCPC
Robert Puckrin, M.D., FRCPC

Comité de rédaction



Peter Anglin, M.D., FRCPC, MBA

Médecin responsable du *Stronach Regional Cancer Centre* et
du Programme de cancérologie régional du Central LHIN



Laurie H. Sehn, M.D., M.P.H.

Présidente du *Lymphoma Tumour Group*
BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer
Professeure clinique de médecine
Département de l'oncologie médicale
Université de la Colombie-Britannique



Julie Stakiw, M.D., FRCPC

Directrice médicale, oncologie
Professeure clinique d'hématologie et d'oncologie
Université de la Saskatchewan



Darrell White, M.D., M.Sc. FRCPC, FACP

Professeur de médecine
Doyen associé principal
Faculté de médecine, Université Dalhousie

Table des matières

Syndrome de Richter dans le paysage canadien : perspectives cliniques et tendances émergentes **5**
Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC
Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC

Rechute du lymphome à cellules B agressif au niveau du système nerveux central : perspectives sur les approches thérapeutiques actuelles **15**
Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.
Anca Prica, M.D., M.Sc.

Traitement de première intention pour la LLA-B au Canada : stratégies actuelles et évolution des paradigmes **26**
Curtis Marcoux, M.D.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire et autres chocs cytokiniques chez l'adulte **36**
Mariam Goubran, M.D.
Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

Diagnostic et prise en charge du lymphome à petits lymphocytes (LPL) en 2025 par rapport à la leucémie lymphoïde chronique (LLC) **47**
Anthea Peters, M.D., M.Sc., FRCPC
Robert Puckrin, M.D., FRCPC

Actualité hématologique au Canada est publiée trois fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un prochain numéro, contactez-nous à info@catalytichealth.com. Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, **canadianhematologytoday.com**.

Pour vous inscrire à Actualité hématologique au Canada et à d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter **catalytichealth.com/cht**.

Les articles de Actualité hématologique au Canada donnent droit à des crédits de la section 2 (autoapprentissage) du maintien du certificat. Pour connaître comment cette activité s'intègre dans le programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, veuillez visiter le site Web du Collège royal (royalcollege.ca/moc). Pour un soutien personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre des services du Collège royal (1 800 461-9598) ou l'enseignant du développement professionnel continu (DPC) de votre région.

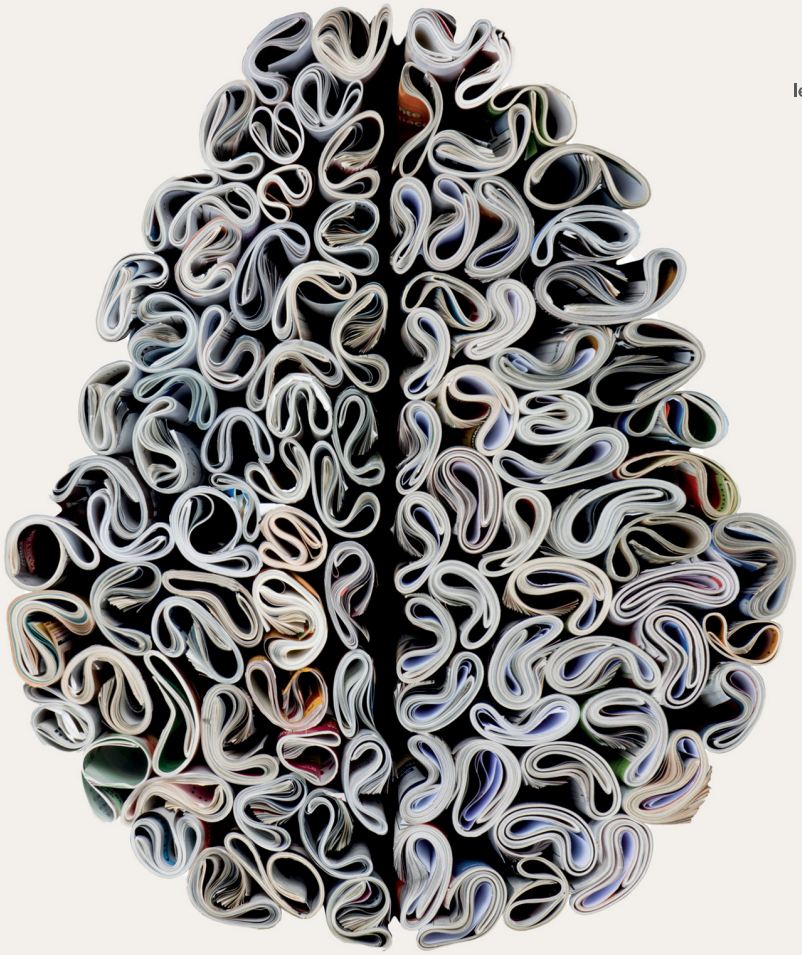
Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès, ce qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usage commercial, en autant que soit citée la source.

© 2025 Actualité hématologique au Canada. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0

Pour en savoir plus sur nos politiques, veuillez visiter **canadianhematologytoday.com**.

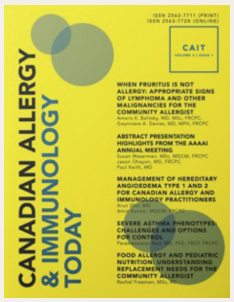
catalytic health

les esprits médicaux se réunissent ici



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.







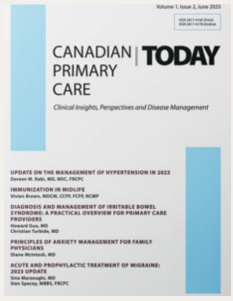




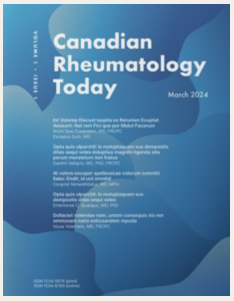


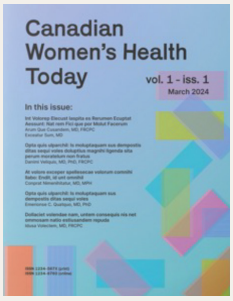












À propos des auteurs



Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC

Le Dr Champagne a obtenu son diplôme de médecine à l'Université Laval, puis y a effectué sa formation en médecine interne. Il a par la suite complété sa double spécialité en hématologie et oncologie médicale à l'Université de Montréal. Il a obtenu la bourse d'étude Detweiler du Collège Royal du Canada pour poursuivre une formation complémentaire en syndrome lymphoprolifératives au BC Cancer, Vancouver. Il travaille présentement à l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, avec une pratique axée sur l'hématologie maligne, particulièrement en lymphomes.

Affiliation de l'auteur : Département d'hématologie et d'oncologie médicale, Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Qc



Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC

La Dre Alina Gerrie est hématologue et professeure agrégée aux Divisions de l'oncologie médicale et de l'hématologie de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC). Elle est aussi clinicienne-chercheuse au Centre des cancers lymphoïdes du *BC Cancer* à Vancouver. Elle a obtenu son diplôme de médecine et effectué sa résidence en médecine interne à l'Université de Toronto, puis sa résidence en hématologie à l'UBC. Elle a fait un fellowship grâce au programme de clinicien chercheur du Collège royal et obtenu une maîtrise en santé publique de l'Université Harvard, où ses recherches ont notamment porté sur l'impact des anomalies génétiques sur les résultats des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC). La Dre Gerrie est actuellement titulaire du prix Michael Smith du professionnel de la santé chercheur et participe à des recherches translationnelles, des essais cliniques et des recherches basées sur les résultats liés à la leucémie et au lymphome. Ses autres intérêts universitaires comprennent la recherche de nouvelles thérapies et les thérapies cellulaires pour la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome.

Affiliation de l'autrice : Professeure agrégée, division de l'hématologie et de l'oncologie médicale, Département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, à Vancouver, C.-B., Canada
Hématologue, Centre des cancers lymphoïdes, BC Cance, à Vancouver, C.-B., Canada

doi.org/10.58931/cht.2025.4163

Syndrome de Richter dans le paysage canadien : perspectives cliniques et tendances émergentes

Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC
Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC

Introduction

Au cours de la dernière décennie, le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de son équivalent lymphomateux, le lymphome à petits lymphocytes (LPL), a considérablement évolué. Le recours accru aux agents ciblés, tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iTKB) et les inhibiteurs de la protéine *B-cell lymphoma-2* (iBCL2), au détriment de l'immunochimiothérapie (ICT), a permis d'améliorer considérablement les résultats des patients[1]. Malgré ces progrès, certains patients connaissent encore une transformation de la maladie vers une histologie plus agressive connue sous le nom de syndrome (ou transformation) de Richter (SR) et les résultats cliniques avec cette histologie restent médiocres, avec une survie globale (SG) médiane généralement inférieure à un an[2,3]. Par conséquent, le SR représente un besoin important non comblé pour les patients atteints de LLC/LPL. Cette revue présentera les progrès récents dans la compréhension et la prise en charge du SR dans le contexte canadien, en mettant l'accent sur la transformation en lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).

Épidémiologie et présentation clinique

Décrit à l'origine par Maurice Richter en 1964[4], le SR est un événement rare et imprévisible, survenant chez environ 4 % des patients atteints de LLC/LPL, tant dans les essais cliniques avec l'ICT[2] que dans les essais pivots avec des agents ciblés[5,6]. Une étude observationnelle récente a cependant fait état d'une incidence plus faible de SR chez les patients chez qui une LLC a été diagnostiquée et traitée l'ère des agents ciblés. Cette réduction serait due soit à une diminution de l'exposition à l'ICT, évitant ainsi la sélection de sous-clones précoces sujets aux processus de mutation induits par la chimiothérapie, soit à un effet protecteur des agents ciblés supprimant le sous-clone responsable susceptible de provoquer la transformation[7]. On soupçonne un SR chez les patients atteints de LLC/LPL qui présentent une progression rapide de la maladie et/ou de nouveaux symptômes constitutionnels, souvent accompagnés d'une élévation du taux de lactate déshydrogénase (LDH), d'une hypercalcémie et/ou d'une atteinte extraganglionnaire[8]. Ces observations inquiétantes devraient susciter des préoccupations quant à la transformation de la maladie en une histologie plus agressive et nécessiter des investigations rapides, notamment une tomographie par émission de positons (TEP) et une biopsie de la lésion la plus active au fluorodésoxyglucose (FDG), si possible. À l'ère de l'ICT, un seuil de 10 pour la valeur de fixation normalisée (SUV, *standard uptake value*) a été reconnu comme étant à la fois sensible et spécifique pour identifier correctement les patients atteints de SR[9]. Malheureusement, ce seuil peut être moins fiable à l'ère des nouveaux agents, car il a été démontré qu'il y avait une sensibilité et une spécificité réduites pour les patients sous iTKB[10].

Pathologie et biologie

La plupart des patients atteints de SR confirmé par histologie subissent une transformation en LDGCB, ce qui nécessite la confirmation de grandes cellules B anormales par immunohistochimie pour un diagnostic précis. Cependant, un sous-ensemble peut développer la variante de SR vers un lymphome de Hodgkin ou présenter une progression prolymphocytaire de la LLC, précédemment appelée leucémie prolymphocytaire à cellules B, qui n'est plus reconnue comme une entité distincte par la dernière mise à jour de la Classification des tumeurs hématolymphoïdes de l'Organisation

mondiale de la Santé (World Health Organization (WHO) *Classification of Haematolymphoid Tumours*)[11]. L'histologie sous-jacente du SR déterminera les décisions thérapeutiques. Il est donc essentiel de confirmer le sous-type de transformation au moment du diagnostic. Bien que le LDGCB soit la forme la plus courante de SR, les patients présentant une progression prolymphocytaire sont généralement traités par des thérapies utilisées dans la LLC, et ceux atteints d'un lymphome de Hodgkin sont traités en conséquence, avec un pronostic souvent plus favorable[12]. Il est également important d'interpréter avec prudence les grandes cellules B identifiées dans les rapports de pathologie, car des cas de « pseudo-transformation » ont été observés à la suite de brèves interruptions d'un traitement par iTKB, avec une résolution complète lors de la reprise du traitement, ce qui suggère qu'il ne s'agissait pas d'une véritable transformation[13]. Dans les cas où une biopsie n'est pas possible, les patients présentant un diagnostic clinique de transformation ont des résultats tout aussi médiocres[14].

Ces dernières années, la biologie du SR a été mieux comprise, en partie grâce à de nouvelles analyses multi-omiques à grande échelle d'échantillons appariés de LLC et de SR, principalement d'histologie de LDGCB[15]. On comprend maintenant que le SR survient par évolution sous-clonale, des études récentes ayant démontré la présence précoce du sous-clone responsable du SR, même des décennies avant la transformation clinique[16]. Certaines caractéristiques génétiques sous-jacentes de la LLC apportent un risque plus élevé de développer un SR, notamment le statut des immunoglobulines non mutées, la perte de *TP53* et de *CDKN2A/B*, les mutations activatrices de *NOTCH1*, l'amplification de MYC et certains récepteurs des cellules B (BCR, *B cell receptor*) stéréotypés, en particulier le sous-type 8[15]. De plus, une augmentation de l'expression de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) a été observée dans les cellules de Richter de clones apparentés, ce qui n'est généralement pas observé dans le LDGCB *de novo*, ce qui suscite un intérêt pour bloquer le PD-1 en tant que cible thérapeutique[17,18]. Dans l'ensemble, cette meilleure compréhension des mécanismes biologiques à l'origine du SR façonne le développement de nouvelles approches thérapeutiques et guide la conception d'essais cliniques utilisant de nouvelles stratégies de traitement.

Pronostic

Le SR est associé à un pronostic sombre et plusieurs facteurs sont reconnus comme influençant les résultats pour les patients. Le score pronostique de Richter, développé à l'époque de l'ICT, attribue un point pour chacune des caractéristiques suivantes : indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2, LDH > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, thrombocytopénie < 100 × 10^9/L, taille de la tumeur > 5 cm et ≥ 2 lignes antérieures de traitement ciblé contre la LLC. Les patients avec un score de risque faible (0 - 1 facteur), de risque faible-intermédiaire (2 facteurs), de risque élevé-intermédiaire (3 facteurs) et de risque élevé (4 - 5 facteurs) ont montré des SG médianes respectives de 13, 11, 4 et 1 mois[19]. Avec la publication de nouvelles études épidémiologiques, il est reconnu que tout traitement antérieur de la LLC est un facteur de mauvais pronostic, tant à l'ère de l'ICT qu'à l'ère des nouveaux agents, même sans exposition préalable à la chimiothérapie[20].

Un autre facteur pronostique clé dans le SR est la relation clonale entre le LDGCB et la LLC sous-jacente. Les cas de SR sans relation clonale au LDGCB représentent environ 20 % des SR et ils tendent à avoir de meilleurs résultats, semblables à ceux des patients atteints d'un LDGCB *de novo*[21,22]. La clonalité peut être déterminée par séquençage du gène de la région variable des chaînes lourdes des immunoglobulines (*IGHV*) à la fois dans la maladie agressive et dans la LLC sous-jacente, des séquences identiques indiquant une maladie liée à la clonalité. La clonalité étant un facteur prédictif important des résultats et les tests étant de plus en plus disponibles au Canada, nous recommandons vivement d'effectuer cette analyse au moment du diagnostic du SR afin d'orienter les décisions de prise en charge. Enfin, la présence d'une mutation *TP53* augmente non seulement le risque de SR, mais constitue également un facteur prédictif bien connu de mauvais résultats dans le traitement du SR[21,23].

Prise en charge

Le traitement standard du syndrome de Richter reste largement similaire à celui du LDGCB *de novo*, à savoir une ICT intensive à plusieurs agents avec le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone). Les taux de réponse varient de 60 et 70 %, mais la durée de la réponse est

Régime thérapeutique	Conception	LLC/LPL préalablement traité	SR préalablement traité	TRG (RC), %	Résultats, mois	Référence
R-CHOP n = 15	Phase II	Médiane de lignes antérieures : 2 (plage 0 à 4)	s.o.	67 (7)	SSPm, 10 SGm, 24	[24]
Ajout du vénétoclax						
VR-EPOCH n = 27	Phase II	78 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 0 à 7)	7 %	62 (50)	SSPm, 10,1 SGm, 19,6	[32]
VR-CHOP n = 27	Phase II	100 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 1 à 9)	15 %	68 (48)	SSPm, 7,2 SGm, 19,5	[33]
VR-CHOP n = 13	Rétrospective	69 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 0 à 5)	23 %	54 (46)	SSPm, 14,9 SGm, NA	[34]
Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton						
Acalabrutinib n = 25	Phase I/II	56 % Médiane de lignes antérieures : 1 (EIQ 0 à 2)	56 %	40 (8)	SSPm, 3,2 DDRm, 6,2	ACE-CL-001[27]
Zanubrutinib n = 13	Phase I/II	92 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 0 à 5)	85 % Médiane 1 (plage 0 à 3)	62 (15)	SSPm, 17,3 SGm, 29,3	[29]
Pirtobrutinib n = 82	Phase I/II	Médiane de lignes antérieures : 2 (plage 0 à 13)	100 %	50 (13)	DDRm, 7,4 SGm, 12,5	BRUIN[31]
Inhibiteur de PD-1						
Pembrolizumab n = 23* * 2 avec variante LH	Phase II	s.o.	100 % Médiane 3 (plage 1 à 6)	4 (0) * excluant variante LH	SSPm, 1,6 SGm, 3,8	KEYNOTE-170[35]
Nouvelles associations d'agents						
Tislélizumab/ zanubrutinib n = 59* * 48 analysés	Phase II	s.o.	21 %	58 (19)	DDRm, NA à 13,9 mois; SSPm, 10 à 13,9 mois SG à 12 mois : 75 %	RT1[36]
Atézolizumab/ vénétoclax/ obinutuzumab n = 28	Phase II	71 % Médiane de lignes antérieures : 1 (plage 0 à 3)	0 %	68 (36)	SSP à 12 mois : 43 % SG à 12 mois : 64 %	MOLTO[37]

Régime thérapeutique	Conception	LLC/LPL préalablement traité	SR préalablement traité	TRG (RC), %	Résultats, mois	Référence
Anticorps bispécifiques CD20 x CD3						
Epcoritamab n = 10	Phase Ib/II	s.o.	40 %	60 (50)	s.o.	40
Glofitamab n = 11	Phase II	s.o.	Médiane 3 (plage 1 à 4)	64 (46)	s.o.	41
Mosunétuzumab n = 20	Phase II	s.o.	Médiane 2,5 (plage 1 à 10)	40 (20)	s.o.	42
Thérapie par cellules CAR-T						
CAR-T (axi, tisa, liso-cel) n = 69	Rétrospective	Médiane de lignes antérieures : 4 pour la LLC et/ou SR (plage 1 à 15)		63 (46)	SSPm, 4,7 SSP à 2 ans : 29 % DDRm, 27,6 SGm, 8,5	46

Tableau 1. Essais cliniques sélectionnés pour le traitement du syndrome de Richter; *d'après Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC, Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC*

Abréviations : CAR-T : lymphocyte T à récepteurs antigéniques chimériques; **DDRm :** durée de la réponse médiane; **EIQ :** écart interquartile; **LH :** lymphome de Hodgkin; **LLC :** leucémie lymphoïde chronique; **NA :** non atteinte; **R-CHOP**: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; **SGm :** survie globale médiane; **s.o. :** sans objet; **SSPm :** survie sans progression médiane; **RC :** réponse complète; **TRO :** taux de réponse objective; **SR :** syndrome de Richter; **VR-EPOCH :** vénétoclax, rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine.

courte, avec une survie sans progression (SSP) médiane rapportée de seulement 10 mois[24]. Des stratégies de consolidation avec une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) d'intensité réduite sont proposées chez les patients admissibles, en particulier lorsque le SR est lié de manière clonale à une LLC/LPL sous-jacente. Bien qu'il n'existe pas d'essais prospectifs, des études rétrospectives ont démontré des rémissions à long terme; 30 % des patients demeurant sans progression à trois ans après une allo-GCSH[25]. Par conséquent, la greffe est souvent envisagée à la première rémission[8]. Mais malgré cette recommandation, des études du monde réel démontrent que la greffe n'est réalisée que chez une minorité de patients. Les données canadiennes de Puckrin *et al*. ont révélé que parmi 99 patients atteints de SR en Alberta, 20 % ont été traités dans l'intention de subir une greffe, et parmi ceux-ci, 25 % ont subi avec succès une allogreffe, ce qui ne représente que 5 % de la population totale des cas de SR[26]. Actuellement, de nombreuses stratégies de traitement alternatives sont explorées pour surmonter le mauvais pronostic du SR, notamment l'incorporation de nouveaux agents ciblés dans les protocoles de traitement. Des études sélectionnées sont résumées au **tableau 1**.

Les inhibiteurs de la TKB et du BCL2 ont été étudiés dans le traitement du SR et ont démontré une activité clinique. Malheureusement, ces thérapies ne procurent pas d'effets durables lorsqu'utilisées en monothérapie. Un essai de phase I/II sur l'acalabrutinib en monothérapie a démontré un certain degré de dépendance au récepteur des cellules B dans le SR, avec un taux de réponse objective (TRO) de 40 %, mais une courte durée de réponse (DDR) de seulement 6,2 mois[27]. L'ajout de l'acalabrutinib au R-CHOP par rapport au R-CHOP seul est actuellement à l'étude dans le cadre de l'essai STELLAR, qui sera le premier essai contrôlé randomisé mené uniquement auprès de patients atteints de syndrome de Richter[28]. Le zanubrutinib a été étudié en monothérapie pour le traitement du SR, avec un TRO de 62 %, une SSP et une SG

favorables de 17 et 29 mois, respectivement, bien que le groupe en monothérapie ne comprenait que 13 patients[29]. Comme de nombreux patients atteints de LLC ont déjà été traités par des iTKB covalents, les iTKB non covalents suscitent un intérêt croissant pour le traitement du SR, en raison de leur efficacité dans les cas de résistance aux iTKB. Le nemtabrutinib et le pirtobrutinib ont tous deux une activité dans le SR, ce dernier ayant démontré des taux de réponse d'environ 50 % et des réponses plus durables allant jusqu'à 7,4 mois dans une cohorte dédiée aux patients atteints d'un SR dans l'essai de phase I/II BRUIN[30,31].

Dans une étude multicentrique de phase II, le vénétoclax a été ajouté au VR-EPOCH (rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine) à dose ajustée, en utilisant une augmentation graduelle accélérée de la dose au cycle 2. Cette association a permis d'obtenir les taux de réponse les plus élevés observés jusqu'à présent dans les essais prospectifs sur le SR, avec un TRO de 62 %, un taux de réponse complète (RC) de 50 %, une SSP médiane (m) de 10,1 mois et une SG 19,6 mois[32]. Huit patients ont pu bénéficier avec succès d'une allo-GCSH de consolidation. Cette augmentation de l'efficacité a cependant été observée au prix d'une toxicité importante, qui se traduisait principalement par des cytopénies et des infections. Cela a mené à une réduction de l'intensité de l'ICT dans une cohorte supplémentaire avec le protocole R-CHOP en association avec le vénétoclax (VR-CHOP). Le vénétoclax a été administré en augmentation accélérée de la dose en milieu hospitalier au cours du cycle 2 pendant 5 jours, puis à raison de 400 mg par jour les jours 1 à 10 de chaque cycle[33]. Parmi les 25 patients évaluables, le TRG était de 68 %, avec un taux de RC de 48 %, et une SSPm et une SGm de 7,2 et 19,5 mois, respectivement. La toxicité était réduite, y compris une diminution de la neutropénie par rapport au protocole VR-EPOCH (36 % contre 65 %)[33]. Une étude rétrospective multicentrique sur les schémas thérapeutiques à base de vénétoclax pour le traitement du SR a démontré des résultats plus favorables du VR-CHOP par rapport au vénétoclax combiné à un iTKB ou en association avec des schémas d'ICT plus intensifs. Tous les schémas à base de vénétoclax ont amélioré les résultats par rapport aux contrôles historiques[34]. Dans le cas du SR, le vénétoclax reste actuellement hors indication. Il peut toutefois être accessible dans le contexte de la LLC sous-jacente.

Compte tenu de la forte expression de PD-1 sur les cellules du SR, une inhibition de PD-1 a été évalué dans ce contexte, principalement dans le cadre de la maladie en rechute ou réfractaire[17]. Cela a malheureusement donné de faibles taux de réponse lorsqu'utilisé en monothérapie[35]. Par contre, des essais utilisant des schémas combinés ont été amorcés, notamment avec tislélizumab/zanubrutinib[36], étudiés en première ligne et en rechute du SR. Plus récemment, l'essai MOLTO, a évalué le triplet atézolizumab/vénétoclax/obinutuzumab en 1re ligne du SR[37]. Les deux essais ont donné d'excellents TRO, avec des taux de RC avoisinant les 20 à 35 %, et des réponses durables d'environ un an. Le doublet tislélizumab/zanubrutinib a permis d'obtenir une SSPm de 10 mois et une SGm à 12 mois de 75 %, tandis que le régime MOLTO a permis d'obtenir une SSPm et une SGm à 12 mois de 43 % et 64 %, respectivement. Les deux régimes sont prometteurs en tant qu'options de traitement de première intention pour le SR et pourraient potentiellement remplacer le traitement standard R-CHOP en fonction des résultats du suivi à plus long terme. D'autres options thérapeutiques émergentes pour le SR comprennent les traitements qui ciblent le récepteur orphelin 1 (ROR1) de type tyrosine kinase et les molécules qui dégradent la TKB. Ces agents ont donné des résultats encourageants dans les lymphomes à cellules B récidivants ou réfractaires, y compris dans la LLC/LPL et le SR[38,39].

Enfin, les thérapies dirigées contre les cellules T, telles que les anticorps bispécifiques engageant les cellules T[40-42] et les thérapies par cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR) anti-CD19[43,44] montrent une activité prometteuse dans le cadre du SR en rechute ou réfractaire. Les données concernant les anticorps bispécifiques, principalement les agents ciblant les CD20/CD3, sont rares avec seulement un petit nombre de patients inclus et un suivi limité. Néanmoins, les taux de réponse semblent similaires à ceux rapportés dans les essais sur les lymphomes à grandes cellules B, avec des taux de RC de 40 % et des réponses soutenues pour ceux qui ont obtenu une RC. Les taux de réponse et les résultats à long terme des CAR-T dans la LLC ont été généralement médiocres par rapport au lymphome à grandes cellules B, hypothétiquement en raison d'un dysfonctionnement des lymphocytes T ou d'un microenvironnement tumoral potentiellement « froid » signalé dans la LLC[45], ce qui a conduit à

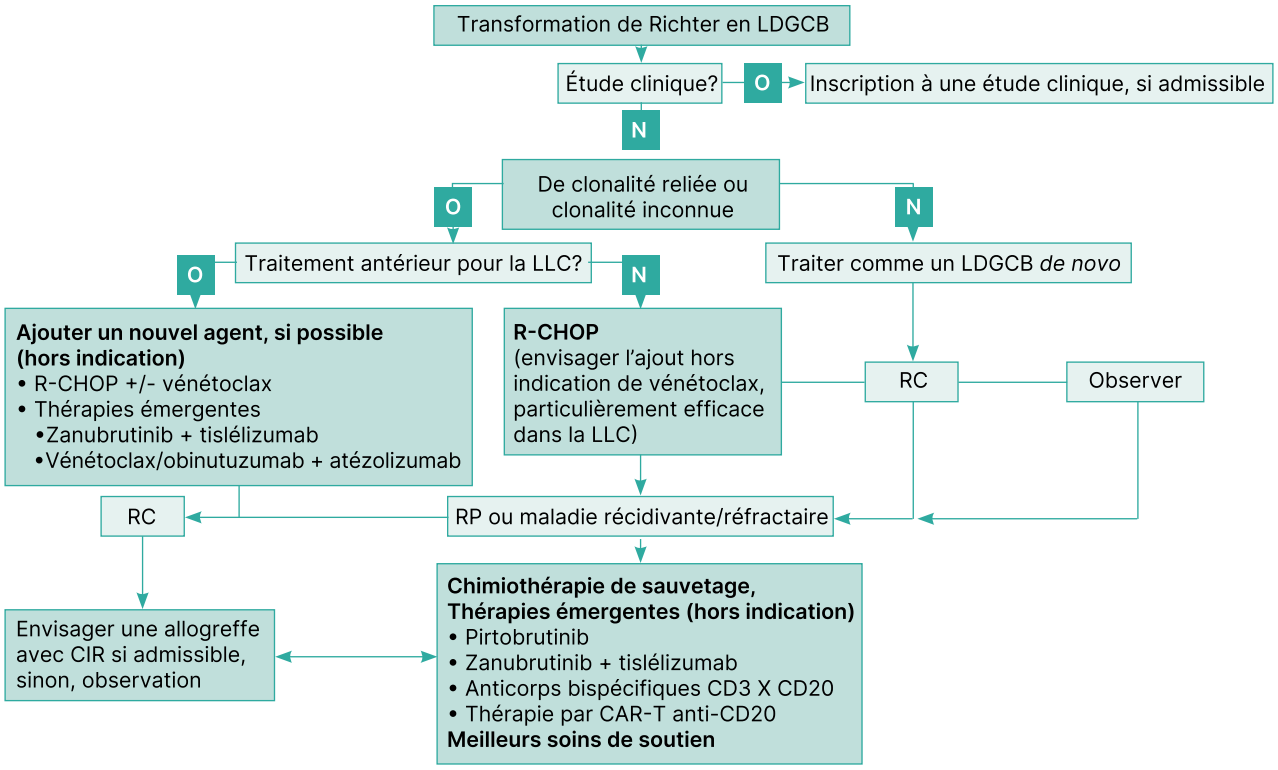


Figure 1. Algorithme de traitement proposé pour la prise en charge du syndrome de Richter (LDGCB) en 2025.; *d'après Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC, Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC*

Abréviations : CAR : récepteurs antigéniques chimériques; **CIR :** conditionnement à intensité réduite; **LDGCB :** lymphome diffus à grandes cellules B; **LLC :** leucémie lymphoïde chronique; **RC :** réponse complète; **R-CHOP :** rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; **RP :** réponse partielle.

moins d'enthousiasme pour cette thérapie dans ce contexte que dans les cas de LDGCB. De plus, les patients atteints d'un SR ont été exclus des essais prospectifs de référence sur les CAR-T pour le LDGCB. Heureusement, des données du monde réel émergent à la fois pour l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) et le lisocabtagène maraleucel (liso-cel), démontrant des résultats encourageants chez les patients atteints de SR[43,46,47]. Pour les patients ayant déjà reçu un traitement pour la LLC/LPL et/ou le SR, le TRO variait de 60 à 75 %, avec une SSP à 2 ans d'environ 30 %. Pour les patients ayant obtenu une RC (~ 50 %), la durée médiane de la réponse était d'un peu plus de 2 ans. Le taux élevé de mortalité sans récidive reste préoccupant dans cette population de patients, puisqu'il atteint jusqu'à 13 % des patients à 12 mois et est principalement dû à des infections[46]. Étant donné que le SR sans relation clonale partage les caractéristiques biologiques et le pronostic du LDGCB *de novo*, la possibilité d'offrir une thérapie cellulaire CAR-T comme traitement standard du SR sans relation clonale avec le LDGCB récidivant ou réfractaire reste à l'étude.

Sur la base des essais encourageants énumérés ci-dessus et dans le **tableau 1**, une approche de traitement personnalisée est recommandée, en tenant compte des caractéristiques de la maladie, des comorbidités du patient, de sa condition physique, de ses préférences, ainsi que du coût, de l'utilisation des ressources de santé et de l'accès aux médicaments pour orienter les décisions de traitement. Étant donné la rareté relative du SR, la plupart des études ne sont pas randomisées, ont des critères d'inclusion divers et évaluent différentes lignes de traitement, ce qui rend difficiles les comparaisons entre les essais. Bien que des essais contrôlés randomisés soient en cours pour comparer différentes stratégies de traitement de première ligne, leurs résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs années. En tenant compte de ces mises en garde et en nous concentrant sur le paysage thérapeutique

au Canada, nous proposons un algorithme de traitement stratifié en fonction des risques, illustré à la **figure 1**. Cette approche intègre les données disponibles et émergentes, y compris certains traitements non indiqués ou non financés, pour pallier les limites des options thérapeutiques actuelles.

Perspectives futures

Le besoin important et non satisfait dans le SR a conduit à des efforts considérables pour améliorer le traitement au cours de la dernière décennie. Les progrès dans la compréhension de la biologie du SR ont fourni une justification solide pour intégrer de nouveaux agents dans le paysage thérapeutique. L'intégration de ces agents dans des schémas thérapeutiques de haute intensité a par contre entraîné une toxicité accrue. Il est important de reconnaître que les patients atteints de SR, à l'ère des nouveaux traitements pour la LLC/SLL, sont souvent plus âgés et ont un état fonctionnel plus faible, ce qui limite leur capacité à tolérer un traitement plus intensif[14]. Par conséquent, les essais cliniques doivent affiner les critères d'inclusion des patients et l'intensification thérapeutique doit être soigneusement évaluée afin d'équilibrer l'efficacité et la tolérance.

Au-delà de l'approche thérapeutique, plusieurs domaines clés méritent d'être explorés plus avant, notamment l'identification précoce des patients à risque de SR et les stratégies préventives potentielles pour supprimer le clone responsable avant que la transformation clinique ne se produise. Comme nous en avons discuté, une population sous-clonale à l'origine du SR peut être identifiée des décennies avant la véritable transformation. L'identification des patients à haut risque pourrait permettre une surveillance plus étroite des signes précoces du SR et ouvrir la voie à des interventions ciblant la LLC visant à réduire le risque de transformation.

Enfin, l'accès aux médicaments reste un défi dans le système de santé canadien. Bien que les nouveaux traitements donnent des résultats encourageants, la plupart sont basés sur des études à un seul groupe, avec un manque de données randomisées solides. De plus, les patients atteints du SR sont souvent - peut-être à juste titre - exclus des grands essais cliniques sur les lymphomes agressifs à cellules B, ce qui rend difficile l'accès aux nouveaux traitements. Vu l'impact dévastateur du SR sur la durée de vie des patients atteints de LLC, les cliniciens canadiens doivent plaider en faveur d'un meilleur accès à ces traitements. Il est essentiel de souligner auprès des autorités réglementaires que les maladies rares comme le SR sont souvent négligées dans les plans d'essais thérapeutiques classiques, alors que des arguments cliniques solides peuvent justifier l'utilisation de certains traitements en l'absence de preuves randomisées à grande échelle. Nous devons également collaborer à la conception d'essais cliniques pertinents pour le traitement du SR au Canada afin d'améliorer l'accès de nos patients à de nouveaux traitements.

Conclusion

Malgré les défis que présente le SR, les progrès réalisés dans la compréhension de sa biologie et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques permettent d'importantes avancées dans ce domaine. Les thérapies ciblées émergentes, l'amélioration de la stratification des risques et les essais cliniques en cours permettent d'affiner les paradigmes de traitement et d'élargir les options pour les patients. Grâce à des efforts de recherche soutenus, à des initiatives d'essais cliniques collaboratifs et à des stratégies thérapeutiques innovantes, l'avenir de la prise en charge du SR évolue vers des traitements plus personnalisés et plus efficaces, offrant de plus grandes promesses d'amélioration des résultats pour les patients.

Autrice correspondante

Alina S. Gerrie, M.D., M.S.P., FRCPC
Courriel : agerrie@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

J. -N. C. : Honoraires de BeiGene.
A. S. G. : Soutien à l'institution pour la recherche : Janssen, Roche, AstraZeneca, AbbVie, Lilly Canada et BeiGene. **Honoraires :** AstraZeneca, AbbVie, Lilly Canada et BeiGene.

Références

1. Muthiah C, Narra R, Atallah E, Juan W, Szabo A, Guru Murthy GS. Evaluating population-level outcomes in Chronic Lymphocytic leukemia in the era of novel therapies using the SEER registry. Leukemia Research. 2024;140:107496.
2. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM, Cramer P, v Tresckow J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)—a pooled analysis

of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. Leukemia. 2021;35(1):169-76.
3. Walker SK, Harrop S, Di Ciaccio P, Lewis KL, Boles R, Tedjaseputra A, et al. Real World Data on the Outcomes of Richter's Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma in the Australian Population: An Australasian Lymphoma Alliance Study. Blood. 2021;138:1455.
4. Lortholary P, Boiron M, Ripault P, Levy JP, Manus A, Bernard J. [CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA SECONDARILY ASSOCIATED WITH A MALIGNANT RETICULOPATHY: RICHTER'S SYNDROME]. Nouv Rev Fr Hematol. 1964;4:621-44.
5. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. Blood. 2018;131(21):2357-66.
6. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(31):3441-52.
7. Hampel PJ, Rabe KG, Wang Y, Hwang SR, Kenderian SS, Muchtar E, et al. Incidence of Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the targeted therapy era. Leukemia. 2025;39(2):503-7.
8. Ryan CE, Davids MS. Practical Management of Richter Transformation in 2023 and Beyond. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2023(43):e390804.
9. Michallet A-S, Sesques P, Rabe KG, Itti E, Tordot J, Tychyj-Pinel C, et al. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome. Leukemia & Lymphoma. 2016;57(6):1474-7.
10. Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Cheson BD, Coutre SE, Choi M, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. Haematologica. 2019;104(11):2258-64.
11. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
12. Zhu K, Jamroz A, Huang S, Villa D, Freeman CL, Scott DW, et al. Outcomes of Hodgkin variant Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma in British Columbia. Br J Haematol. 2022;198(4):684-92.
13. Barnea Slonim L, Ma S, Behdad A, Chen Q. Pseudo-Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma following ibrutinib interruption: a diagnostic pitfall. Br J Haematol. 2020;191(1):e22-e5.
14. Champagne J-N, Huang S, Ramadan R, Venner CP, Ramadan K, Sehn LH, et al. Richter Transformation (RT) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): A Comparison of Two Eras. Blood. 2024;144(Supplement 1):5095-.
15. Parry EM, ten Hacken E, Wu CJ. Richter syndrome: novel insights into the biology of transformation. Blood. 2023;142(1):11-22.
16. Nadeu F, Royo R, Massoni-Badosa R, Playa-Albinyana H, Garcia-Torre B, Duran-Ferrer M, et al. Detection of early seeding of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. Nature medicine. 2022;28(8):1662-71.
17. He R, Ding W, Viswanatha DS, Chen D, Shi M, Van Dyke D, et al. PD-1 Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) and Large B-cell Richter Transformation (DLBCL-RT): A Characteristic Feature of DLBCL-RT and Potential Surrogate Marker for Clonal Relatedness. The American Journal of Surgical Pathology. 2018;42(7):843-54.
18. Behdad A, Griffin B, Chen Y-H, Ma S, Kelemen K, Lu X, et al. PD-1 is highly expressed by neoplastic B-cells in Richter transformation. British Journal of Haematology. 2019;185(2):370-3.
19. Tsimberidou A-M, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in Patients With Richter's Syndrome Treated With Chemotherapy or Chemoimmunotherapy With or Without Stem-Cell Transplantation. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(15):2343-51.
20. Kittai AS, Huang Y, Miller S, Allan JN, Bhat SA, Bond DA, et al. Outcomes of Patients with Richter Transformation without Prior Chemoimmunotherapy for CLL/SLL: An International Multicenter Retrospective Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):497-.
21. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood. 2011;117(12):3391-401.
22. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, Richter M, Krugmann J, Burek C, et al. IgVH Mutational Status and Clonality Analysis of Richter's Transformation: Diffuse Large B-cell Lymphoma and Hodgkin Lymphoma in Association With B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) Represent 2 Different Pathways of Disease Evolution. The American Journal of Surgical Pathology. 2007;31(10):1605-14.
23. Negara I, Tomuleasa C, Buruiana S, Efremov DG. Molecular Subtypes and the Role of TP53 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Richter Syndrome. Cancers. 2024;16(12):2170.
24. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, Dürig J, Bergmann M, Goebeler M-E, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. American Journal of Hematology. 2014;89(12):E239-E43.
25. Guièze R, Eikema DJ, Koster L, Schetelig J, Sengeloev H, Passweg J, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with Richter transformation: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2024;59(7):950-6.
26. Puckrin R, Owen C, Fontaine A, Peters A, Stewart D, Shafey M. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia: an intention-to-transplant analysis. Bone Marrow Transplantation. 2023;58(7):817-9.

27. Eyre TA, Schuh A, Wierda WG, Brown JR, Ghia P, Pagel JM, et al. Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1-2 study. Lancet Haematol. 2021;8(12):e912-e21.
28. Appleby N, Eyre TA, Cabes M, Jackson A, Boucher R, Yates F, et al. The STELLAR trial protocol: a prospective multicentre trial for Richter's syndrome consisting of a randomised trial investigation CHOP-R with or without acalabrutinib for newly diagnosed RS and a single-arm platform study for evaluation of novel agents in relapsed disease. BMC Cancer. 2019;19(1):471.
29. Tam C, Munoz J, Cull G, Opat S, Allewelt H, Zhang X, et al. Zanubrutinib, Alone and in Combination With Tislelizumab, for the Treatment of Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia. Hemasphere. 2023;7(4):e870.
30. Woyach J, Stephens DM, Flinn IW, Bhat SA, Savage RE, Chai F, et al. Final results of phase 1, dose escalation study evaluating ARQ 531 in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoid malignancies. Blood. 2019;134:4298.
31. Wierda WG, Shah NN, Cheah CY, Lewis D, Hoffmann MS, Coombs CC, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in patients with B-cell malignancies: analysis of the Richter transformation subgroup from the multicentre, open-label, phase 1/2 BRUIN study. Lancet Haematol. 2024;11(9):e682-e92.
32. Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, Wang Z, Pazienza S, Renner SK, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. Blood. 2022;139(5):686-9.
33. Davids MS, Rogers KA, Jain N, Tyekucheva S, Ren Y, Carey C, et al. Initial results of a multicenter phase 2 study of venetoclax in combination with R-CHOP (VR-CHOP) for patients with Richter Syndrome. Hematol Oncol. 2023;41(S2):466-8.
34. Hampel PJ, Swaminathan M, Rogers KA, Parry EM, Burger JA, Davids MS, et al. A multicenter study of venetoclax-based treatment for patients with Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2024;8(10):2342-50.
35. Armand P, Murawski N, Molin D, Zain J, Eichhorst B, Gulbas Z, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Richter syndrome. Br j haematol. 2020;190(2):e117-e20.
36. Al-Sawaf O, Ligtvoet R, Robrecht S, Stumpf J, Fink A-M, Tausch E, et al. Tislelizumab plus zanubrutinib for Richter transformation: the phase 2 RT1 trial. Nat Med. 2024;30(1):240-8.
37. Tedeschi A, Frustaci AM, Condoluci A, Coscia M, Chiarle R, Zinzani PL, et al. Atezolizumab, venetoclax, and obinutuzumab combination in Richter transformation diffuse large B-cell lymphoma (MOLTO): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2024;25(10):1298-309.
38. Thompson MC, Parrondo RD, Frustaci AM, Allan JN, Ghia P, Mocanu I, et al. Preliminary Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Degrader BGB-16673 in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Results from the Phase 1 CaDAnCe-101 Study. Blood. 2024;144(Supplement 1):885-.
39. Spurgeon SE, Mei M, Barr PM, Barrientos JC, de Vos S, Furman RR, et al. Waveline-001: Updated Results from a Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Zilovertamab Vedotin (MK-2140) in Non-Hodgkin Lymphoma. Blood. 2022;140(Supplement 1):6640-1.
40. Kater AP, Ye JC, Sandoval-Sus J, Bellido M, Christensen JH, Mato AR, et al. Subcutaneous Epcoritamab in Patients with Richter's Syndrome: Early Results from Phase 1b/2 Trial (EPCORE CLL-1). Blood. 2022;140(Supplement 1):850-1.
41. Carlo-Stella C, Hutchings M, Offner F, Mulvihill E, Relf J, Byrne B, et al. Glofitamab monotherapy induces durable complete remissions and has a manageable safety profile in patients with Richter's transformation. Hematol Oncol. 2023;41(S2):63-5.
42. Cheah CY, Assouline S, Baker R, Bartlett NL, El-Sharkawi D, Giri P, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Activity and a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed or Refractory Richter's Transformation. Blood. 2023;142(Supplement 1):614-.
43. Winter AM, Bharadwaj S, Herrera AF, Iragavarapu C, Mirza S, Palomba ML, et al. Real-world outcomes of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pt) with Richter transformation (RT) from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). J Clin Oncol. 2024;42(16_suppl):7010-.
44. Kittai AS, Bond DA, William B, Saad A, Penza S, Efebera Y, et al. Clinical activity of axicabtagene ciloleucel in adult patients with Richter syndrome. Blood Advances. 2020;4(19):4648-52.
45. Todorovic Z, Todorovic D, Markovic V, Ladjevac N, Zdravkovic N, Djurdjevic P, et al. CAR T Cell Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Successes and Shortcomings. Curr Oncol. 2022;29(5):3647-57.
46. Kittai AS, Bond D, Huang Y, Bhat SA, Blyth E, Byrd JC, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter Transformation: An International, Multicenter, Retrospective Study. J Clin Oncol. 2024;42(17):2071-9.
47. Nadiminti KV, Ahn KW, Patel DJ, Lian Q, Pasquini MC, Hamadani M, et al. CD19-Directed CAR-T Therapy for Richter Transformation: A CIBMTR Analysis. Transplantation and Cellular Therapy. 2025;31(2):S207-S8.

À propos des autrices



Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.

La Dre Chathuri Abeyakoon vient de terminer une bourse de recherche postdoctorale clinique sur le lymphome, le myélome et la greffe de cellules souches autologues au *Princess Margaret Cancer Centre*. Avant son stage au Canada, elle a suivi sa formation en hématologie en Australie et est membre du *Royal Australasian College of Physicians* et du *Royal College of Pathologists Australasia*. Elle est maintenant de retour à Melbourne, en Australie, où elle poursuit sa carrière de clinicienne-chercheuse. Elle s'intéresse particulièrement à l'optimisation des résultats thérapeutiques grâce aux agents novateurs et ciblés dans le traitement des lymphomes agressifs.

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Canada



Anca Prica, M.D., M.Sc.

La Dre Anca Prica est hématologue au *Princess Margaret Cancer* Centre et professeure agrégée à la Division d'hématologie de l'Université de Toronto, où elle a été nommée en 2014. Elle a fait sa formation en médecine à Toronto et sa résidence en médecine interne et en hématologie à l'Université de Toronto. Elle a ensuite fait un stage postdoctoral de 2 ans en hématologie maligne et une maîtrise en méthodologie de la recherche en santé à l'Université McMaster, avec des intérêts de recherche portant sur les évaluations de la qualité de vie et des évaluations économiques. Son travail clinique se concentre à la fois sur les troubles lymphoprolifératifs et plasmocytaires, ainsi que sur la greffe autologue de cellules souches et la thérapie par cellules CAR-T. Ses recherches sont axées sur les services de santé, en particulier sur les évaluations économiques et les analyses décisionnelles en oncologie, sur l'utilisation des ressources et le coût des soins, ainsi que sur la toxicité des chimiothérapies, leurs effets sur la qualité de vie des patients et leur fardeau pour les aidants.

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Canada

doi.org/10.58931/cht.2025.4164

Rechute du lymphome à cellules B agressif au niveau du système nerveux central : perspectives sur les approches thérapeutiques actuelles

Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.
Anca Prica, M.D., M.Sc.

Introduction

La rechute d'un lymphome au niveau du système nerveux central (SNC), également appelée une rechute avec un lymphome secondaire du SNC (LSSNC), est une complication rare, mais dévastatrice qui entraîne de mauvais résultats en termes de survie et pose des défis concernant les décisions de traitement. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) représente la plupart des cas de rechute au SNC, avec une incidence de 4 à 6 %, et survient généralement dans l'année qui suit le diagnostic (médiane de 5 mois). La rechute au SNC est également observée dans le contexte d'autres sous-types histologiques de lymphomes agressifs à cellules B, tels que le lymphome de Burkitt et le lymphome à cellules du manteau, avec une incidence respective de 20 % et 4 %[1]. L'identification des patients présentant un risque de rechute au niveau du SNC a été limitée par la faible sensibilité des variables et des scores diagnostiques. Plus récemment, l'utilisation de la prophylaxie à base de méthotrexate à haute dose (MTX-HD) pour limiter une atteinte du SNC dans le LDGCB a également été remise en question[2]. L'atteinte du SNC peut être parenchymateuse (40 à 50 %), leptoméningée (30 à 40 %) ou les deux à la fois (10 à 15 %)[3]. La présentation clinique peut se manifester par une série de symptômes neurologiques en fonction de la localisation de l'atteinte du SNC (p. ex., déficits moteurs, symptômes liés à une augmentation de la pression intracrânienne, troubles cognitifs/de la personnalité, troubles visuels) ainsi que par d'éventuels symptômes systémiques en présence d'une atteinte systémique concomitante. Pour faciliter la prise de décisions thérapeutiques et la compréhension des différentes approches de prise en charge, le LSSNC peut être divisé en trois scénarios cliniques distincts : 1) le LSSNC n'ayant jamais été traité, dans lequel l'atteinte du système nerveux central par le lymphome survient en même temps que la maladie systémique au moment du diagnostic; 2) le LSSNC isolé récidivant, dans lequel la récidive de la maladie systémique précédemment traitée se produit de manière isolée dans le système nerveux central; et 3) le LSSNC concomitant récidivant, dans lequel la récidive de la maladie systémique précédemment traitée se produit à la fois dans le système nerveux central et de manière systémique.

Cette revue portera sur les approches thérapeutiques du LSSNC dans le cadre d'une rechute, qu'il s'agisse d'une rechute isolée ou d'une rechute concomitante, en se limitant au LDGCB.

Objectifs du traitement et repères historiques

Le traitement du LSSNC doit prendre en compte à la fois les composantes du SNC et les composantes systémiques, car les patients présentent généralement une maladie systémique concomitante ou en développe une peu de temps après. Des données issues d'essais randomisés de phase 3 ne sont pas disponibles pour les patients atteints de cette pathologie étant donné sa rareté et l'exclusion fréquente de ces patients dans les essais cliniques de plus grande envergure. Seules des études prospectives de phase 2 à un seul bras, des données rétrospectives et les

avis d'experts sont disponibles pour guider les décisions de traitement. La prise en charge des patients est d'autant plus complexifiée par la faible pénétration de la barrière hématoencéphalique par l'immunochimiothérapie, le mauvais état de santé et les troubles neurocognitifs des patients, entraînant des résultats de survie inférieurs. Une analyse rétrospective internationale, qui incluait majoritairement des patients atteints d'un LSSNC récidivant, constitue une référence pour comparer les résultats des traitements actuels à ceux à l'ère du rituximab. Cette étude a rapporté une survie globale (SG) médiane de 3,9 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 %) : 3,3 à 4,9) et une SG à 2 ans de 20 % (IC à 95 % : 15 à 25) pour la population entière de l'étude. Même la SG

	NCT01148173 Korfel *et al.* 2013[5]	SCNSL1 Ferreri *et al.* 2015[6]	HOVON Doorduijn *et al.* 2016[7]	IELSG42 Ferreri *et al.* 2021[8]
Pays	**Allemagne**	**Italie**	**Pays-Bas**	**Italie, Royaume-Uni, Pays-Bas, Suède**
N	30	38	36	75
Âge médian (intervalle)	58 (29 à 65)	59 (36 à 70)	57 (23 à 65)	58 (23 à 70)
IF ECOG > 2 (%)	0 (0 %)	6 (16 %)	0 (0 %)	8 (11 %)
Maladie lors du recrutement **LSSNC-JT** **LSSNC-IR** **LSSNC-CR**	 0 (0 %) 24 (80 %) 6 (20 %)	 16 (42 %) 15 (39 %) 7 (18 %)	 0 (0 %) 16 (44 %) 20 (56 %)	 32 (43 %) 15 (20 %) 28 (37 %)
Traitement d'induction → consolidation (% completé)	MTX-HD/IFO suivi AraC-HD/TT (avec I.T.) → AGCS (80 %)	R-MTX-AraC suivi R-HDS (avec I.T.) → AGCS (53 %)	R-DHAP-MTX-HD (avec rituximab I.T.) → AGCS (42 %)	MATRix/R-ICE (avec I.T.) → AGCS (49 %)
TRO avant l'AGCS (taux de RC)	67 % (23 %)	63 % (61 %)	53 % (22 %)	65 % (39 %)
SSP (greffés)	49 % à 2 ans (58 %)	40 % à 5 ans (63 %)	14 % à 2 ans	46 % à 2 ans (83 %)
SG (greffés)	63 % à 2 ans (68 %)	41 % à 5 ans (68 %)	22 % à 2 ans	46 % à 2 ans (83 %)
Taux de mortalité lié au traitement	3 %	10 %	8 %	5 %

Tableau 1. Essais cliniques prospectifs de phase 2 pour le LSSNC; *d'après Anca Prica, M.D., M.Sc., Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.*

Abréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches; **AraC/TT :** cytarabine, thiotépa, méthotrexate haute dose; **IF ECOG :** indice fonctionnel selon *l'Eastern Cooperative Oncology Group*; **I.T. :** intrathécal (méthotrexate, cytarabine, hydrocortisone ou cytarabine liposomale); **LSSNC :** lymphome secondaire du système nerveux central; **LSSNC-CR :** LSSNC concomitant récidivant; **LSSNC-JT :** LSSNC n'ayant jamais été traité; **LSSNC-IR :** LSSNC isolé récidivant; **MATRix/RICE :** méthotrexate, cytarabine, thiotépa, rituximab/rituximab, ifosfamide, cisplatine, étoposide; **MTX-HD/IFO :** méthotrexate haute dose, ifosfamide; **N :** nombre; **RC :** réponse complète; **R-DHAP-MTXHD :** rituximab, dexaméthasone, cisplatine, cytarabine, méthotrexate à haute dose; **R-HDS :** rituximab, cyclophosphamide, cytarabine, étoposide; **R-MTX-AraC :** rituximab, méthotrexate haute dose, cytarabine; **SG :** survie globale; **SSP :** survie sans progression; **TRO :** taux de réponse objective.

17

	PUBLICATIONS		RÉSUMÉS					
	Alsouqi *et al.*[28] 2024 É.-U.	**Epperla *et al.*[29] 2023 É.-U.**	**Ahmed *et al.*[30] 2024 CIBMTR**	**Alderuccio *et al.*[20] 2024 É.-U., R.-U., Canada**	**Hashimi *et al.*[31] 2024 CIBMTR**	**Luttwak *et al.*[32] 2024 É.-U., Israël**	**Saidy *et al.*[33] 2023 EBMT**	**Ahmed *et al.*[34] 2023 É.-U.**
N	113 (86 patients avec maladie active du SNC)	61	36	105 (vs n = 167 ayant reçu une AGCS-TT)	144 (39 patients avec maladie active du SNC)	49 (n = 44 LSSNC, n = 5 LPSNC)	88 (n = 78 LSSNC, n = 10 LPSNC)	90 (68 patients avec maladie active du SNC)
Âge médian (intervalle)	62 (51 à 70)	56 (18 à 62)	62 (30 à 83)	62 (52 à 70)	61 (23 à 83)	61 (49 à 71)	63 (32 à 80)	61,5 (28 à 82)
Produit de cellules CAR- T	Axi-cel 39 %, Tisa-cel 20 %, Liso-cel 41 %	Axi-cel 49 %, Tisa-cel 31 %, Liso-cel 18 %	Liso-cel 100 %	Non rapporté	Axi-cel 60 % Tisa-cel 33 % Liso-cel 6 %	Axi-cel 31 % Tisa-cel 29 % Liso-cel 24 % CAR-T *POC* 16 %	Axi-cel 56 % Tisa-cel 44 %	Axi-cel 42 % Tisa-cel 41 % Liso-cel 14 %
Lieu de l'atteinte au SNC	Paren n = 35 Lepto n = 33 Les deux n = 18	Non rapporté	Paren n = 30 Lepto n = 6	Paren 41 % Lepto 33,3 % Les deux 15,2 %	Paren n = 89 Lepto n = 40 Les deux n = 15	Paren n = 22 Lepto n = 18 Les deux n = 8	Non rapporté	Paren n = 24 Lepto n = 30 Les deux n = 17 Aucune n = 22
Thérapie de transition	RT n = 19 Thérapie systémique avec iTKB n = 24	Non rapporté	81 %	Non rapporté	56 %(thérapie systémique 48 %, I.T./ intraoculaire 5 %, RT 3 %)	RT n = 13, MTX-HD n = 15, I.T. n = 12, iTKB n = 10	Non rapporté	31 %
CRS (> grade 3)	Avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 73 % (5 %) vs 82 % (0 %)	70 % (16 %)	64 % (8 %)	Non rapporté	75 % (12 %)	45 % (> grade 3)	Non rapporté	79 % (3,3 %)
ICANS (> grade 3)	Avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 57 % (51 %) vs 52 % (43 %)	57 % (44 %)	47 % (22 %)	Non rapporté	35 % (24 %)	41 % (> grade 3)	Non rapporté	61 % (28,8 %)
Suivi médian	10,7 mois	14,1 mois	12 mois	13,7 mois	24 mois	11 mois	20,3 mois	6 mois

	PUBLICATIONS		RÉSUMÉS					
	Alsouqi *et al.*[28] 2024 É.-U.	**Epperla *et al.*[29] 2023 É.-U.**	**Ahmed *et al.*[30] 2024 CIBMTR**	**Alderuccio *et al.*[20] 2024 É.-U., R.-U., Canada**	**Hashimi *et al.*[31] 2024 CIBMTR**	**Luttwak *et al.*[32] 2024 É.-U., Israël**	**Saidy *et al.*[33] 2023 EBMT**	**Ahmed *et al.*[34] 2023 É.-U.**
TRO (RC)	Avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 77 % (56 %) vs 72 % (68 %)	68 % (57 %)	64 % (53 %)	Non rapporté	Non rapporté	65 % (58 %)	Non rapporté	75 % (62 %) à 1 mois dans le SNC 80 % (70 %) à 1 mois pour la maladie systémique
SSP	12 mois avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 17 % vs 53 %	35 % à 6 mois (médiane de 3,3 mois)	36 % à 1 an	Médiane CAR-T 9,2 mois vs AGCS-TT 34,1 mois	21 % à 2 ans	34 % à 1 an (médiane lepto 4,7 mois vs paren 19 mois)	32 % à 2 ans	16 % à 2 ans
SG	12 mois avec maladie du SNC vs sans maladie au SNC 39 % vs 77 %	59 % à 6 mois (médiane de 7,6 mois)	39 % à 1 an	Médiane CAR-T 21,9 mois vs AGCS-TT 105,3 mois	34 % à 2 ans	57 % à 1 an (médiane lepto 8,6 vs paren 19 mois)	47 % à 2 ans	31 % à 2 ans

Tableau 2. Cohortes rétrospectives rapportées (incluant > 20 patients) de patients atteints d'un LSSNC traité par thérapie cellulaire CAR-T; *d'après Anca Prica, M.D., M.Sc., Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.*

Abréviations : AGCS-TT : autogreffe de cellules souches avec thiotépa; **CAR-T :** *chimeric antigen receptor T-cell therapy* (thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique)**; CIBMTR :** *Centre for Blood and Marrow Transplant Research*; **EBMT :** *European Group for Blood and Marrow Transplantation*; **É.-U. :** États-Unis; **ICANS :** *immune effector cell therapy associated neurotoxicity* (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices); **I.T. :** intrathécal; **iTKB :** inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton; **lepto :** leptoméningée; **LPSNC :** lymphome primitif du système nerveux central; **LSSNC :** lymphome secondaire au système nerveux central; **MTX-HD :** méthotrexate haute dose; **N :** nombre; **paren :** parenchymateuse; **POC :** *point of care* (fabrication à proximité); **RC :** réponse complète; **RT :** radiothérapie; **R.-U. :** Royaume-Uni; **SG :** survie globale; **SLC :** syndrome de libération de cytokines; **SSP :** survie sans progression; **TRO :** taux de réponse objective.

médiane des patients traités avec des schémas plus intensifs n'était que de 7,5 mois (IC à 95 % : 6 à 10,3)[4].

Essais prospectifs pour les patients atteints de LSSNC dans le contexte du LDGCB

Quatre essais prospectifs de phase 2 à un seul bras ont été menés à ce jour dans le cadre du LSSNC : NCT01148173, SCNSL1, HOVON 80 et IELSG42 (MARIETTA)[5-8] **(Tableau 1)**. L'essai IELSG42, le plus important et le plus récemment publié des quatre, a inclus 75 patients âgés d'au plus 70 ans (âge médian : 58 ans, intervalle de 23 à 70 ans) présentant un LSSNC n'ayant jamais été traité, un LSSNC isolé récidivant ou un LSSNC concomitant récidivant avec un indice fonctionnel selon l'*Eastern Cooperative Oncology* Group (IF ECOG) < 3. Les patients ont reçu trois cycles de MATRix (rituximab, méthotrexate, cytarabine, thiotépa) suivis de trois cycles de R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide) avec une chimiothérapie intrathécale à chaque cycle. Les patients dont la maladie était stable ou progressive (MS/MP) pendant le traitement MATRix sont passés au R-ICE, et ceux dont la maladie était stable ou progressive sous R-ICE ont été soumis à une radiothérapie (RT) pancrânienne. Les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle (RC/RP) ont été traités par une autogreffe de cellules souches (AGCS) de consolidation à base de carmustine/thiotépa. Le site du SNC le plus fréquemment touché était le parenchyme cérébral (n = 43, 45 %), suivi de l'atteinte du parenchyme et du liquide cérébrospinal (LCS) ou des méninges (n = 13, 17 %), du parenchyme et des yeux (n = 10, 13 %) et du LCS ou des méninges (n = 8, 11 %). Après un suivi médian de 29 mois, le taux de survie sans progression (SSP) à 1 an était de 58 % et le taux de SG à deux ans était de 46 %. Seulement environ 50 % des patients ont démontré une chimiosensibilité et ont pu éventuellement subir l'AGCS prévue, ce qui a permis d'obtenir une SSP supérieure à 1 an de 100 % et une SG à 2 ans de 83 %. Les rechutes avec cette approche de chimiothérapie MARIETTA se sont avérées très agressives, avec une survie médiane après la rechute de seulement 1 mois. Le besoin de RT pancrânienne durant l'essai était de 17 % et aucun des quatre patients ayant reçu la RT pour contrôler la MP n'a répondu. Tous sont décédés dans les 9 mois. Une RC à deux cycles de MATRix s'est avérée un facteur pronostique fortement favorable dans l'analyse multivariée. En ce qui concerne l'innocuité, 71 % des cycles de MATRix-RICE prévus ont été dispensés, avec des taux élevés de toxicités hématologiques de grades 3 et 4 (35 à 60 %), d'infections de grades 3 et 4 (30 %) et de mortalité liée au traitement (5 %)[8].

Les trois autres essais prospectifs de phase 2 susmentionnés comprenaient des cohortes de patients plus petites (n = 30 à 38 patients) et incluaient des populations de patients hétérogènes avec des variations de la limite d'âge supérieure, de l'IF ECOG et des schémas intensifs d'induction, comme le montre le **tableau 1**, rendant difficile les comparaisons entre les essais. Dans l'ensemble, seulement environ 50 % des patients ont pu procéder à l'AGCS de consolidation prévue[5-7].

Preuves rétrospectives des schémas thérapeutiques pour le LSSNC dans le contexte du LDGCB

Les schémas thérapeutiques de type MR-CHOP (méthotrexate à haute dose [MTX-HD], rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisolone) ont été également fréquemment utilisés comme dans de petites études rétrospectives. Elles ont démontré des taux de réponse objective (TRO) de 66 à 88 % et des taux de RC de 57 à 68 %; la consolidation par AGCS étant généralement associée à une amélioration des résultats de survie[9-12]. Une étude rétrospective collaborative de l'*Australasian Lymphoma Alliance* a identifié des différences de survie en fonction du traitement. Le groupe de traitement conservateur (traité par MTX-HD et thérapie systémique) a montré une SSP à 2 ans de 28 % contre 50 % dans le groupe de traitement intensif (traité à la fois par MTX-HD et cytarabine en plus de la chimiothérapie systémique) (p = 0,027)[12].

Le rôle de l'AGCS de consolidation dans le LSSNC

L'efficacité et les avantages de l'AGCS consolidation lors de la première rémission, ainsi que la réduction des effets neurocognitifs à long terme par rapport à la RT pancrânienne, sont bien établis dans la prise en charge du lymphome primitif du SNC (LPSNC)[13]. De plus, le conditionnement à base de thiotépa a supplanté les schémas thérapeutiques sans thiotépa en raison de sa biodisponibilité supérieure et de la réduction des taux de rechute dans le LPSNC[13-15]. En extrapolant les données issues du lymphome

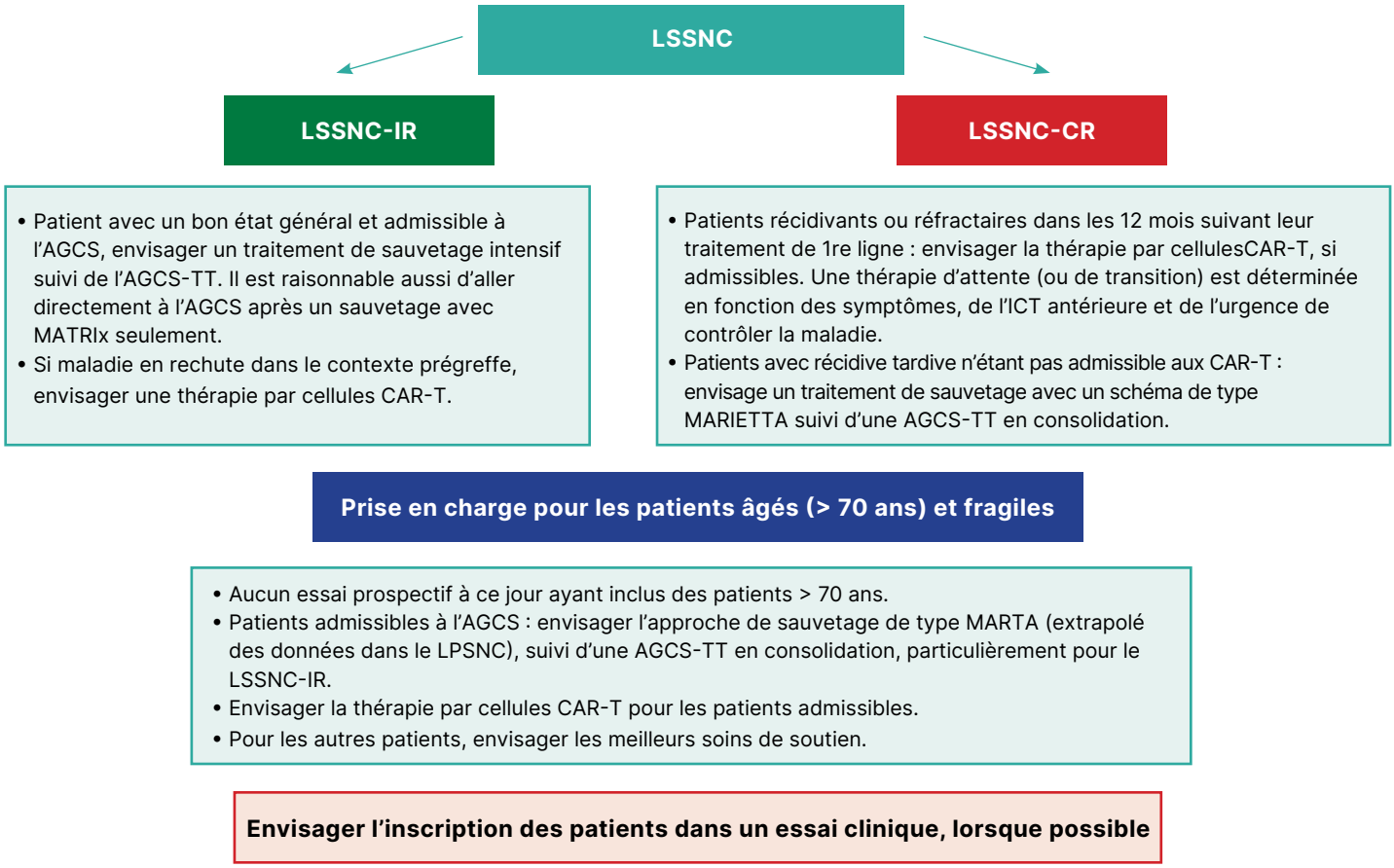


Figure 1. Recommandations pour la prise en charge du LSSNC; *d'après Anca Prica, M.D., M.Sc., Chathuri Abeyakoon, M.B.B.S.*

Abréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches; **AGCS-TT :** AGCS avec thiotépa; **CAR-T :** *chimeric antigen receptor T-cell therapy* (thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques); **ICT :** immunochimiothérapie; **LPSNC :** lymphome primitif du système nerveux central; **LSSNC :** lymphome secondaire du système nerveux central; **LSSNC-CR :** LSSNC concomitant récidivant; **LSSNC-JT :** LSSNC n'ayant jamais été traité; **LSSNC-IR :** LSSNC isolé récidivant; **MATRix:** méthotrexate, cytarabine, thiotépa, rituximab.

primitif du SNC, le conditionnement à base de thiotépa est de plus en plus intégré dans la prise en charge du lymphome secondaire du SNC, avec des résultats favorables. Dans les essais de phase 2 décrits ci-dessus **(tableau 1)**, les patients en mesure de recevoir une AGCS semblent avoir des réponses plus durables que les réponses obtenues par l'ensemble de la cohorte de l'étude dans trois essais prospectifs sur quatre. La SG à 2 ans était de 83 % (avec greffe) contre 46 % dans l'essai IELSG42, et de 68 % contre 63 % dans l'essai NCT01148173. La SG à 5 ans dans l'essai SCNSL1 était de 68 % + 11 % (avec greffe) contre 41 % + 8 %[5,6,8]. En revanche, les taux de SSP de 14 % et de SG de 22 % à 2 ans étaient nettement inférieurs dans l'essai HOVON 80. L'hypothèse émise pour expliquer ces derniers résultats est, au moins en partie, l'absence de thiotépa dans le régime de conditionnement de l'AGCS, soulignant une fois de plus l'importance de cet agent[7]. En l'absence d'essais contrôlés randomisés, du petit nombre de patients, d'un biais de sélection des patients, des différences dans la biologie de la maladie, d'autres facteurs de confusion inconnus qui sont susceptibles d'affecter l'interprétation des résultats en faveur de l'AGCS, une biologie de la maladie et des caractéristiques des patients favorables pourraient conduire à de meilleurs résultats.

Les autres preuves en faveur de l'AGCS proviennent de données rétrospectives avec des SG à 3 ans d'environ 40 à 60 %[16-19]. Une étude évaluant les résultats spécifiques à un conditionnement à base de thiotépa a inclus

134 patients (LSSNC naïfs de traitement 39 %, LSSNC isolé récidivant 46 %, LSSNC concomitant récidivant 15 %) et 17 patients âgés de 71 à 77 ans. Avec un suivi médian de 47 mois, les taux de SG et de SSP à 3 ans étaient respectivement de 71,6 % et 61,1 % pour les 134 patients. La majorité (79 %) des récidives sont survenues dans les deux ans suivant l'AGCS. Les patients ayant obtenu une RP lors de l'évaluation prégreffe ont obtenu des résultats similaires à ceux ayant obtenu une RC. L'analyse multivariée des LSSNC récidivants concomitants a montré que l'âge et deux lignes de traitement antérieures ou plus étaient des prédicteurs significatifs d'une SSP et d'une SG inférieures. La mortalité sans récidive à 100 jours était de 3 % et le taux d'incidence cumulée à 1 an et 3 ans était de 8,4 %. Il est important de noter que seuls 44 % des patients atteints ont présenté un LSSNC récidivant dans l'année suivant le diagnostic, alors que ce chiffre est généralement d'environ 90 %, ce qui peut suggérer un biais de sélection favorable notable dans cette analyse[18].

La plus grande base de données rétrospective à ce jour a été récemment présentée lors de la 66e réunion annuelle de l'*American Society of Hematology* en 2024. Elle comprenait 1 197 patients et a démontré une amélioration de la SSP et de la SG chez ceux qui ont bénéficié d'une AGCS à base de thiotépa par rapport à la thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T). Une mise en garde au sujet de cette étude concerne cependant la sélection des patients, car ceux inclus dans la cohorte de thérapie cellulaire CAR-T étaient plus âgés, présentaient davantage de réarrangements de *MYC* et de *BCL2*, plus de maladie leptoméningée et plus de LSSNC concomitants récidivants, qui sont tous des facteurs considérés comme associés à des résultats plus médiocres[20].

Thérapie cellulaire CAR-T pour le LSSNC

La thérapie par cellules CAR-T dirigées contre le CD19 a transformé la prise en charge du LDGCB récidivant ou réfractaire et a permis d'engendrer des rémissions durables chez environ 30 à 40 % des patients, améliorant la SG obtenue par les thérapies antérieures disponibles d'environ 6 mois[21-23]. Notons toutefois que sur les trois essais prospectifs pivots de phase II qui ont étudié l'efficacité de la thérapie CAR-T après > 3 lignes de traitement et les trois essais pivots de phase III qui ont étudié l'efficacité de la thérapie CAR-T par rapport à l'AGCS en tant que traitement de 2e ligne dans les maladies réfractaires, seuls les essais TRANSCEND NHL001 et TRANSFORM sur le lisocabtagène maraleucel (liso-cel) ont inclus des patients atteints de LSSNC, avec seulement 7 et 4 patients, respectivement[21, 22, 24-27]. Ainsi, la majorité des preuves de la thérapie cellulaire CAR-T dans ce contexte proviennent de données rétrospectives provenant de registres, tels que le *Centre for Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) et le *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), ainsi que de consortiums de centres universitaires[20,28-34].

La plus grande analyse rapportée a porté sur 113 patients et a comparé les résultats des cellules CAR-T chez les patients atteints d'une maladie active du SNC (définie comme la présence d'une maladie du SNC lors de la dernière évaluation avant la perfusion de cellules CAR-T) par rapport à ceux atteints d'une maladie inactive du SNC et a démontré des résultats inférieurs dans le premier groupe, avec une SSP médiane de 2,9 mois contre 14 mois, respectivement. Une atteinte à la fois leptoméningée et parenchymateuse laissait présager des taux de réponse plus faibles au niveau du SNC et les patients présentant une atteinte leptoméningée avaient tendance à perdre leur RC au bout de 3 mois[28]. Globalement, les données rétrospectives suggèrent un TRO raisonnable d'environ 60 à 75 %, mais une durée généralement courte des réponses avec une SSP à 2 ans de seulement 20 à 30 %. Les données suggèrent une SSP inférieure chez les patients atteints d'une maladie active du SNC qui suivent un traitement par cellules CAR-T. Plus récemment, l'essai du CIBMTR a cependant fait état de résultats plus encourageants dans le LSSNC avec le liso-cel chez 57 patients (n = 39 avec un LSSNC au moment de la perfusion), ce qui indique une efficacité potentielle même pour les patients atteints d'une maladie active au SNC. Dans cette étude, la SSP médiane était de 6,9 mois (IC à 95 % : 4,4 à 9,2) pour l'ensemble des patients par rapport à 5,8 mois (IC à 95 % : 2,3 à 8,4) pour les patients avec maladie active au SNC. De plus, une réponse plus favorable a été observée chez les patients ayant obtenu une RC dans le compartiment du SNC avant la perfusion des cellules CAR-T[30]. Il est néanmoins important de noter qu'aucune définition uniforme de la maladie « active » au SNC n'a été utilisée ou décrite dans les analyses, y compris la description des réponses obtenues après le traitement de transition, ce qui remet en question l'interprétation de ces résultats. Par ailleurs,

l'atteinte leptoméningée, par rapport à l'absence d'atteinte leptoméningée, a été associée à une SG (médiane de 8,6 mois contre 19 mois) et à une SSP (médiane de 4,7 mois contre 19 mois) inférieures[32]. Une récente série de cas de petite envergure a démontré la faisabilité d'une radiothérapie de transition sans neurotoxicité excessive. Des séries plus importantes et une validation prospective de ces résultats sont cependant nécessaires[35].

Approche pour la prise en charge

Approche pour le LSSNC isolé récidivant

Comme l'ont démontré plusieurs séries de cas, les patients atteints d'un LSSNC isolé récidivant semblent avoir des résultats plus favorables que ceux atteints d'un LSSNC concomitant récidivant. Chez les patients ayant un bon état de santé global (*fit*) de moins de 70 ans, un traitement de sauvetage intensif devrait être proposé. Les données les plus robustes proviennent de l'essai MARIETTA, où un TRO de 67 % a été obtenu avec deux cycles de MATRix. La rechute étant limitée au SNC, il est raisonnable de procéder directement à une AGCS de consolidation à base de thiotépa avec une induction par MATRix seulement si une réponse est obtenue. Sur la base des données actuellement disponibles, la consolidation par AGCS et thiotépa, pour les patients dont la maladie est sensible, semble être l'option privilégiée, avec des résultats plus solides et favorables que la thérapie par cellules CAR-T, en attendant des données plus matures. La thérapie cellulaire CAR-T est accessible au Canada pour les patients atteints d'un LSSNC isolé en rechute en tant que traitement de deuxième intention (axi-cel) si la rechute de la maladie au SNC survient dans les 12 mois suivants le traitement de première intention ou en tant que traitement de troisième intention (axi-cel et tisa-cel) pour les rechutes ultérieures. Pour les patients qui ont rechuté après une AGCS, il convient d'envisager une thérapie cellulaire CAR-T.

Approche pour le LSSNC concomitant récidivant

Les patients atteints d'un LSSNC concomitant récidivant présentent les moins bons résultats, avec une SSP à 3 ans de 40 % contre 62,7 % pour le LSSNC naïf de traitement et 67,7 % pour le LSSNC isolé récidivant. Chez les patients atteints d'un LSSNC au moment de la maladie réfractaire primaire ou au moment de la rechute dans les 12 mois suivant la fin du traitement de première intention, il est raisonnable d'envisager une thérapie par cellules CAR-T, si la maladie du SNC peut être contrôlée. Bien qu'une comparaison directe des produits à base de cellules CAR-T ne soit pas disponible, le profil de toxicité-efficacité semble plus favorable avec le liso-cel dans la maladie du SNC, selon les données les plus récentes présentées par le CIBMTR. Bien que nous n'ayons actuellement pas accès au liso-cel au Canada, ce produit pourrait être privilégié lorsqu'il sera disponible. Le traitement d'attente/de transition doit être individualisé, en fonction de l'exposition antérieure à l'immunochimiothérapie, des symptômes et de l'urgence de contrôler la maladie, et peut inclure la radiothérapie. Comme pour le LSSNC isolé récidivant, la thérapie par cellules CAR-T est accessible au Canada pour les patients atteints d'un LSSNC concomitant récidivant en tant que traitement de deuxième ou de troisième intention. Les patients atteints d'un LSSNC avec une maladie active ou persistante (définie comme des signes/symptômes neurologiques récents, des résultats d'imagerie positifs ou un liquide cérébrospinal positif et une maladie inactive du SNC) sont admissibles. Bien que l'obtention d'une réponse complète dans le compartiment du SNC ne soit pas actuellement obligatoire, des preuves limitées avec des définitions variables suggèrent des résultats de survie inférieurs pour les patients avec une maladie active qui reçoivent une perfusion de cellules CAR-T. Une stratégie alternative, ou chez les patients présentant une rechute tardive d'un LSSNC concomitant récidivant, un traitement de sauvetage, tel que le protocole MARIETTA dans le but de consolider avec une AGCS à base de thiotépa, peut être envisagée.

Approche pour la prise en charge des patients âgés

Il est important de souligner qu'il n'existe pas de données prospectives pour les patients de plus de 70 ans atteints d'un LSSNC récidivant et que la trajectoire optimale de traitement reste à définir. Le protocole MATRix est associé à une toxicité accrue, notamment en raison de complications infectieuses, et des résultats plus défavorables ont été observés chez les patients de plus de 70 ans. En extrapolant les résultats de l'essai MARTA, qui a été réalisé auprès de patients atteints d'un lymphome primitif du SNC et qui a démontré des réponses favorables (SSP

à 12 mois de 58,8 % [IC à 95 % : 44,1-70,9]), un traitement de sauvetage par rituximab, MTX-HD et cytarabine pourrait être envisagé pour les patients de > 70 ans atteints d'un LSSNC isolé récidivant qui sont aptes à recevoir une AGCS de consolidation. Une réduction de la dose de cytarabine devrait être envisagée pour améliorer la tolérance, sur la base d'avis d'experts. Si elle est jugée appropriée, la thérapie cellulaire CAR-T peut également être envisagée, en particulier en cas de LSSNC concomitant récidivant. Pour les patients inadmissibles à l'AGCS ou à la thérapie cellulaire CAR-T, les résultats restent médiocres et les meilleurs soins de soutien peuvent être appropriés.

Conclusions

La rechute en LSSNC reste une complication difficile à traiter et un domaine où les besoins ne sont pas satisfaits, en particulier chez les patients âgés. De nouvelles données renforcent l'intérêt de la consolidation par AGCS à base de thiotépa, en particulier dans le cas d'un LSSNC isolé récidivant après le traitement de sauvetage MARIETTA. D'après des données rétrospectives, la thérapie par cellules CAR-T semble également efficace et sûre. Cependant, la durée des rémissions reste décevante, en particulier chez les patients présentant une maladie active du SNC et des leptoméninges au moment de la perfusion. Il est urgent d'améliorer les traitements de transition ou de mettre au point de nouvelles stratégies d'entretien avant et après la thérapie cellulaire CAR-T, ainsi que des stratégies de prise en charge des patients âgés fragiles, et nous encourageons le recrutement de tous les patients dans les essais cliniques chaque fois que cela est possible.

Autrice correspondante

Anca Prica, M.D., M.Sc.
Courriel : anca.prica@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

C. A. : Aucune déclaration.
A. P. : Aucune déclaration.

Références

1. Alderuccio JP, Nayak L, Cwynarski K. How I treat secondary CNS involvement by aggressive lymphomas. Blood. 2023;142(21):1771-83.
2. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, Smedby KE, Savage KJ, Eyre TA, et al. High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in High-Risk Aggressive B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(35):5376-87.
3. Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. Haematologica. 2023;108(3):673-89.
4. El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, Nowakowski GS, Kansara R, Savage KJ, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Cancer. 2018;93:57-68.
5. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hanel M, Mohle R, Schroers R, et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. Haematologica. 2013;98(3):364-70.
6. Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2015;33(33):3903-10.
7. Doorduijn JK, van Imhoff GW, van der Holt B, Schouten HC, Schaafsma MR, MacKenzie MA, et al. Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study. Hematol Oncol. 2017;35(4):497-503.
8. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, Cabras MG, Smith J, Ilariucci F, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021;8(2):e110-e21.
9. Damaj G, Ivanoff S, Coso D, Ysaebert L, Choquet S, Houillier C, et al. Concomitant systemic and central nervous system non-Hodgkin lymphoma: the role of consolidation in terms of high dose therapy and autologous stem cell transplantation. A 60-case retrospective study from LYSA and the LOC network. Haematologica. 2015;100(9):1199-206.
10. Nijland M, Jansen A, Doorduijn JK, Enting RH, Bromberg JEC, Kluin-Nelemans HC. Treatment of initial parenchymal central nervous system involvement in systemic aggressive B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2017;58(9):1-6.
11. Fleming M, Huang Y, Dotson E, Bond DA, Reneau J, Epperla N, et al. Feasibility of high-dose methotrexate administered on day 1 of (R)CHOP in aggressive non-Hodgkin lymphomas. Blood Advances. 2022;6(2):460-72.
12. Wight JC, Yue M, Keane C, Johnston A, Linton K, Chin C, et al. Outcomes of synchronous systemic and central nervous system (CNS) involvement of diffuse large B-cell lymphoma are dictated by the CNS disease: a collaborative study of the Australasian Lymphoma Alliance. Br J Haematol. 2019;187(2):174-84.
13. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, Celico C, et al. Long-term efficacy, safety and

neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. Leukemia. 2022;36(7):1870-8.
14. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. Ann Oncol. 2012;23(10):2670-5.
15. Scordo M, Wang TP, Ahn KW, Chen Y, Ahmed S, Awan FT, et al. Outcomes Associated With Thiotepa-Based Conditioning in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma After Autologous Hematopoietic Cell Transplant. JAMA Oncol. 2021;7(7):993-1003.
16. Akin S, Hosing C, Khouri I, Ahmed S, Alousi A, Fowler N, et al. Autologous stem cell transplantation for large B-cell lymphoma with secondary central nervous system involvement. Blood Adv. 2022;6(7):2267-74.
17. Maziarz RT, Wang Z, Zhang MJ, Bolwell BJ, Chen AI, Fenske TS, et al. Autologous haematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with secondary CNS involvement. Br J Haematol. 2013;162(5):648-56.
18. Khwaja J, Kirkwood AA, Isbell LK, Steffanoni S, Goradia H, Pospiech L, et al. International multicenter retrospective analysis of thiotepa-based autologous stem cell transplantation for secondary central nervous system lymphoma. Haematologica. 2023;108(3):882-8.
19. Bromberg JE, Doorduijn JK, Illerhaus G, Jahnke K, Korfel A, Fischer L, et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation--an International Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group project. Haematologica. 2013;98(5):808-13.
20. Alderuccio JP, Khwaja J, Han S, Ghione P, Nizamuddin IA, Saha A, et al. Prognostication and Treatment-Related Outcomes in Secondary Central Nervous System Involvement of Large B-Cell Lymphoma (SCNSL): Evidence from a Large International Cohort. Blood. 2024;144(Supplement 1):571-.
21. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):640-54.
22. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood. 2023;141(14):1675-84.
23. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130(16):1800-8.
24. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood. 2023;141(19):2307-15.
25. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56.
26. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. Blood. 2024;143(5):404-16.
27. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):629-39.
28. Alsouqi A, Ahmed G, Wang J, Cassanello G, Szabo A, Rojek AE, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in secondary central nervous system lymphoma: A multicenter analysis. Am J Hematol. 2024;99(8):1624-7.
29. Epperla N, Feng L, Shah NN, Fitzgerald L, Shah H, Stephens DM, et al. Outcomes of patients with secondary central nervous system lymphoma following CAR T-cell therapy: a multicenter cohort study. J Hematol Oncol. 2023;16(1):111.
30. Ahmed S, Kallam A, Frigault M, Hunter BD, Patel SS, Bernasconi D, et al. Real-World (RW) Outcomes of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Patients (pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) and Secondary Central Nervous System (sCNS) Involvement from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry. Blood. 2024;144(Supplement 1):472-.
31. Hashmi H, Epperla N, Ahn K, Allbee-Johnson M, Mercadal S, Lee CJ, et al. Outcomes of Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Patients with Secondary Central Nervous System Involvement Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A CIBMTR Analysis. Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. 2024;30(2):S42.
32. Luttwak E, Cassanello G, Brown S, Devlin SM, Imber BS, Ip A, et al. CAR T-Cell Therapy for DLBCL with CNS Involvement: Overall Safe and Effective with Limited Efficacy in Patients with Leptomeningeal Disease. Blood. 2024;144(Supplement 1):4509-.
33. Ossami Saidy A, Fuhrmann S, Peczynski C, Boumendil A, Michel E, Galimard J-E, et al. Efficacy of CD19-Directed CAR T Cell Therapy in Patients with Primary or Secondary CNS Lymphoma - an Analysis of the EBMT Lymphoma WP and the Gocart Coalition. Blood. 2023;142(Supplement 1):1031-.
34. Ahmed G, Alsouqi A, Szabo A, Rojek AE, Riedell PA, Awan FT, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy in Secondary Central Nervous System Large B-Cell Lymphoma (SCNSL): A Multicenter Retrospective Analysis. Blood. 2023;142(Supplement 1):3088-.
35. Cederquist GY, Schefflein J, Devlin SM, Shah GL, Shouval R, Hubbeling H, et al. CNS bridging radiotherapy achieves rapid cytoreduction before CAR T-cell therapy for aggressive B-cell lymphomas. Blood Advances. 2024;8(19):5192-9.

doi.org/10.58931/cht.2025.4165

À propos de l'auteur



Curtis Marcoux, M.D.

Le Dr Curtis Marcoux est professeur adjoint à l'Université Dalhousie et hématologue à la Division d'hématologie du *Nova Scotia Health*. Il a obtenu sa maîtrise à l'Université d'Ottawa et a terminé sa formation médicale à l'Université *Memorial* de Terre-Neuve. Il a ensuite fait sa résidence en hématologie à l'Université Dalhousie, puis a obtenu une bourse de recherche postdoctorale en greffe de cellules souches et thérapie cellulaire au *MD Anderson Cancer Center* de Houston, au Texas. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur la greffe de cellules souches, les thérapies cellulaires et la leucémie aiguë.

Affiliation de l'auteur : Division d'hématologie, Université Dalhousie, Halifax, Canada

Traitement de première intention pour la LLA-B au Canada : stratégies actuelles et évolution des paradigmes

Curtis Marcoux, M.D.

Introduction

Le paysage thérapeutique pour les adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs de cellules B (LLA-B) a considérablement évolué, grâce à des schémas inspirés de la pédiatrie, des thérapies ciblées et des approches guidées en fonction la maladie résiduelle minimale (MRM) qui améliorent les résultats. Cependant, les stratégies de traitement en clinique restent très variables en raison de l'hétérogénéité des essais prospectifs, du manque de données randomisées comparatives et de l'évolution constante des thérapies, en particulier avec l'utilisation croissante des agents ciblés et de l'immunothérapies en première intention de traitement. L'absence de standardisation nationale contribue également à la variabilité de la pratique clinique.

Cet article donnera un aperçu des stratégies de traitement de première intention actuellement utilisées au Canada pour la LLA-B, en mettant en évidence les principales approches thérapeutiques et les progrès récents en matière d'optimisation des soins.

Traitement de première intention de la LLA-B à chromosome Philadelphie négatif

Plusieurs groupes coopératifs ont élaboré des protocoles de première intention pour la LLA-B sans chromosome Philadelphie (Ph-) en fonction de l'âge, de la condition physique et des facteurs pronostiques[1]. L'absence de comparaisons randomisées et l'hétérogénéité significative des protocoles ont cependant conduit à une variabilité globale, y compris des différences entre les centres canadiens, sans une approche standardisée.

Les premières analyses rétrospectives ont montré des résultats supérieurs chez les adolescents et les jeunes adultes (AJA) traités avec des schémas pédiatriques par rapport aux schémas pour adultes[2,3], ce qui a incité à mener des essais prospectifs pour évaluer la faisabilité des schémas pédiatriques chez les adultes[4-10].

Bien qu'aucun essai coopératif de groupe n'ait directement randomisé les patients à des schémas pédiatriques ou adultes, les données favorisent les approches pédiatriques[11,12], qui sont désormais privilégiées pour les patients AJA dans les centres expérimentés. Les limites d'âge pour définir les « jeunes adultes » varient toutefois considérablement d'un essai à l'autre et d'une pratique clinique à l'autre. Bien qu'ils soient devenus la norme dans de nombreux centres au Canada et dans le monde, les schémas pédiatriques présentent des défis uniques.

En effet, ces régimes sont complexes, comportent plusieurs phases, et dans certains cas, s'ajustent selon les risques. Après l'induction, les régimes pédiatriques sont conçus pour être administrés en ambulatoire, ce qui nécessite une infrastructure clinique et hospitalière solide pour les visites fréquentes des patients.

Contrairement aux schémas thérapeutiques conventionnels pour adultes (p. ex., l'hyperCVAD [cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone hyperfractionnés], les protocoles pédiatriques mettent l'accent sur des agents non myélosuppresseurs tels que l'asparaginase, les glucocorticoïdes et la vincristine, ainsi que sur une prophylaxie intensive précoce du système nerveux central (SNC)[4,5,9]. Dérivés des protocoles de Berlin-Francfurt-Münster (BFM), ces régimes comprennent une induction prolongée, une consolidation, une intensification retardée et un entretien prolongé. En revanche, les protocoles pour adultes reposent davantage sur des agents myélosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, la cytarabine et les anthracyclines, avec une prophylaxie du SNC plus tardive et moins fréquente[13]. Par le passé, les schémas thérapeutiques pour adultes intégraient également

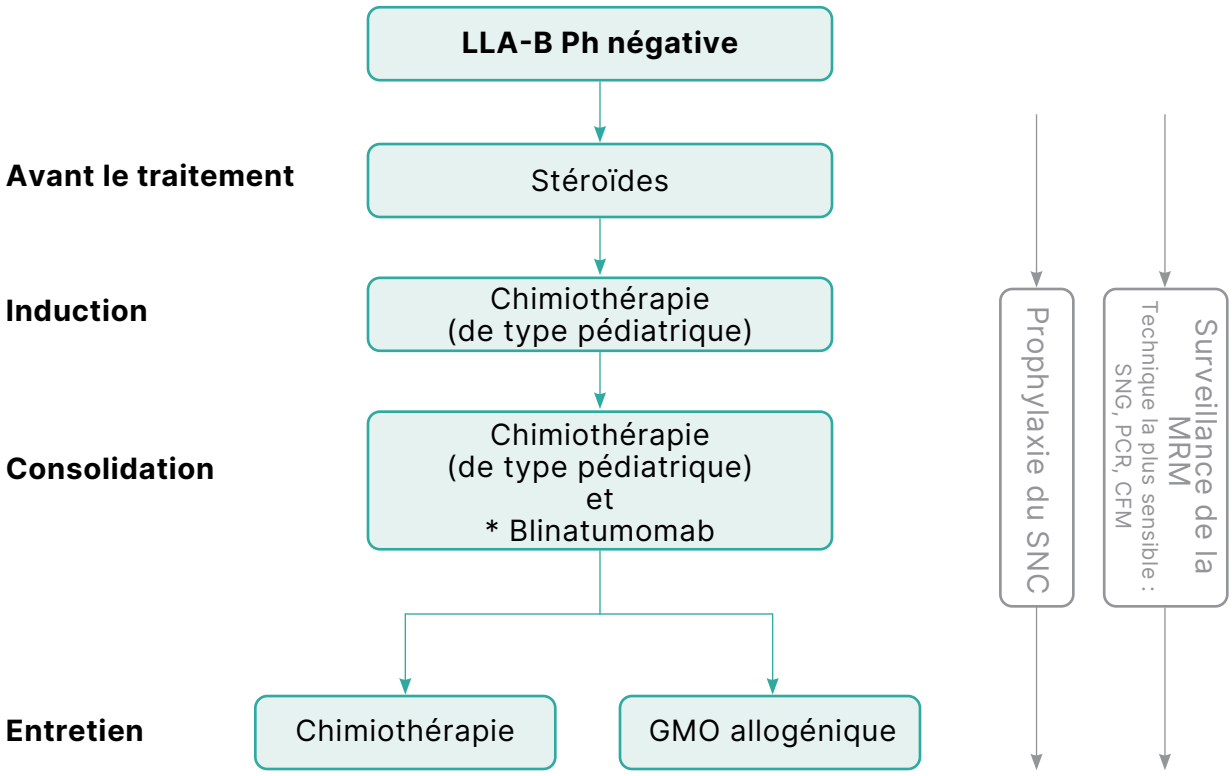


Figure 1. Comment je traite la LLA-B à chromosome Philadelphie négatif; *d'après Curtis Marcoux, M.D.*

* Si disponible

Abréviations : CFM : cytométrie en flux multidimensionnelle; **GMO :** greffe de moelle osseuse; **LLA-B :** leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs de cellules B; **MRM :** maladie résiduelle minimale; **PCR :** amplification en chaîne par polymérase; **Ph :** chromosome Philadelphie; **SNC :** système nerveux central; **SNG :** séquençage de nouvelle génération.

l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) en première rémission (RC1) comme stratégie d'intensification chez les patients à haut risque de rechute. Les schémas thérapeutiques inspirés de la pédiatrie améliorent les résultats chez les patients AJA, mais en contrepartie, ils augmentent les risques d'hépatotoxicité, de pancréatite et de nécrose avasculaire, liés principalement à l'asparaginase[12]. Le rapport bénéfice/toxicité reste néanmoins favorable. Le traitement ciblant le SNC demeure essentiel dans tous les schémas thérapeutiques utilisés dans la LLA.

Au Canada, des versions modifiées du schéma pédiatrique du *Dana-Farber Cancer Institute* (DFCI)[5], et plus rarement du protocole 10403 du CALGB[4] sont les plus fréquemment utilisées chez les patients AJA. Pour les adultes plus âgés (> 50 à 60 ans), il n'existe pas d'approche standardisée dans les centres canadiens. Certains centres expérimentés utilisent des protocoles ajustés en fonction de l'âge basés sur le DFCI, étayés par les données du *Princess Margaret Cancer Centre*, où les patients âgés de 60 à 79 ans atteints d'une LLA sans chromosome Philadelphie (Ph-) ont obtenu un taux de survie globale (SG) à 5 ans de 40 %[14]. L'hyperCVAD ajusté en fonction de l'âge est une autre approche acceptable[15]. Chez les patients âgés (> 75 ans) ou présentant des comorbidités importantes ou une condition physique réduite, des stratégies palliatives, telles que les stéroïdes, la vincristine, la thérapie intrathécale et le traitement d'entretien par mercaptopurine et méthotrexate, sont souvent utilisées.

Le blinatumomab, un anticorps bispécifique CD19-CD3 mobilisateur des lymphocytes T, a démontré son innocuité et son efficacité à traiter

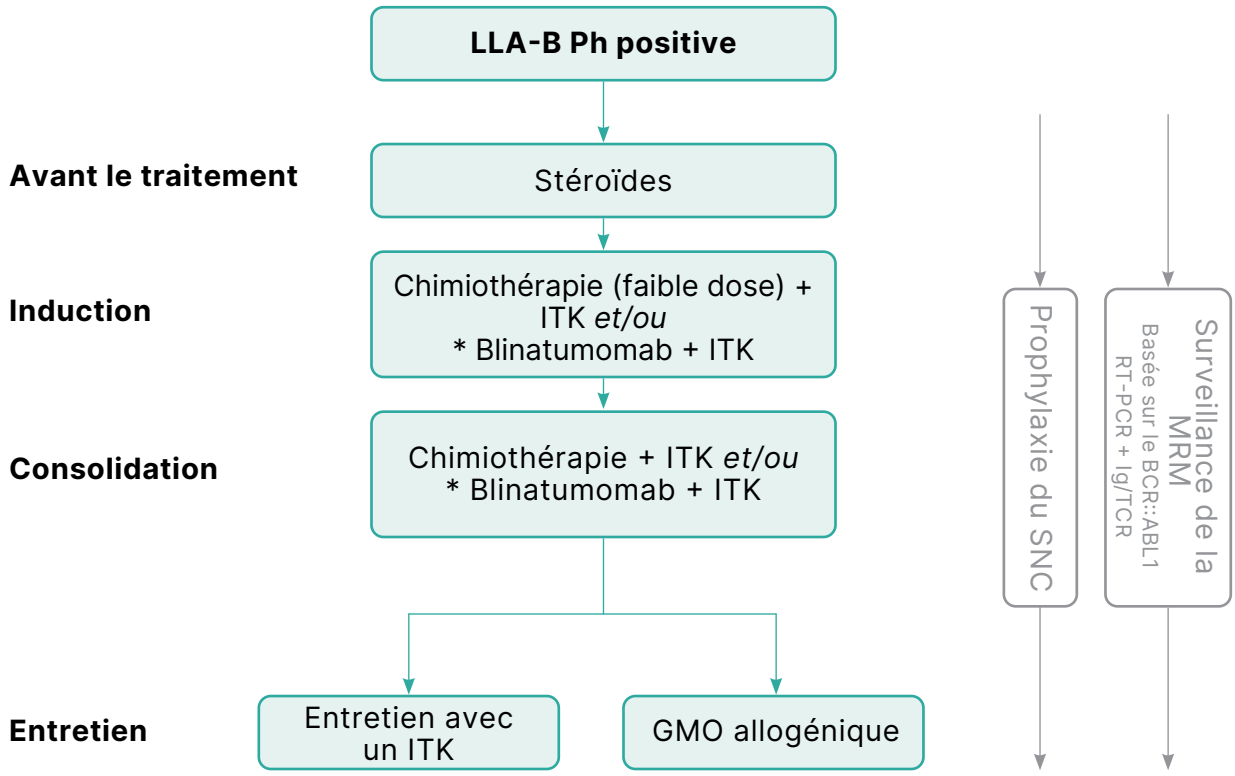


Figure 2. Comment je traite la LLA-B à chromosome Philadelphie positif; *d'après Curtis Marcoux, M.D.*

* Si disponible

Abréviations : GMO : greffe de moelle osseuse; **Ig/TCR :** réarrangements des immunoglobulines/récepteurs de cellule T; **ITK :** inhibiteur de tyrosine kinase; **MRM :** maladie résiduelle minimale; **RT-PCR :** amplification en chaîne par polymérase avec transcription inverse; **SNC :** système nerveux central; **SNG :** séquençage de nouvelle génération.

la MRM (≥ 10^{-3})[16] et la LLA-B Ph- réfractaire ou récidivante (R/R)[17], suscitant un intérêt pour son utilisation en tant que traitement de consolidation en première ligne chez les patients en MRM négative. L'essai ECOG-ACRIN 1910, une étude randomisée de phase III menée chez des patients âgés de 30 à 70 ans, a comparé quatre cycles de blinatumomab associés à une chimiothérapie de consolidation par rapport à une chimiothérapie seule chez les patients ayant obtenu une MRM négative (< 0,01 %) après l'induction et l'intensification[18]. Le blinatumomab a considérablement amélioré la survie sans récidive (SSR) à 3 ans (80 % contre 64 %) et la SG (85 % contre 68 %) par rapport à la chimiothérapie seule et est depuis devenu le standard de soins dans le cadre du traitement de consolidation de la LLA-B Ph-, quel que soit le statut de la MRM, s'il est disponible.

L'Agence des médicaments du Canada examine actuellement le remboursement du blinatumomab dans le traitement de la LLA-B à chromosome Philadelphie négatif chez l'adulte en tant que traitement de consolidation en première intention avec une chimiothérapie à plusieurs étapes. Bien qu'il ne soit pas encore financé par les régimes publics, un programme d'aide aux patients est disponible au Canada pour favoriser l'accès au traitement, quel que soit le statut de la MRM.

Le Groupe canadien d'étude sur la leucémie (GCEL) a récemment élaboré le protocole CLSG ALL 1, qui intègre le blinatumomab dans le traitement de consolidation basé sur un régime modifié du Princess Margaret-DFCI. Le protocole CLSG ALL 1 comprend quatre cycles de blinatumomab après l'induction sans égard à la MRM et vise à réduire l'exposition à la chimiothérapie, l'utilisation de stéroïdes et la durée globale du traitement. Les principales modifications comprennent la réduction de l'intensification à sept cycles pour tous les groupes d'âge, l'élimination du méthotrexate dans l'étape de l'intensification et le raccourcissement de la phase d'entretien à 18 cycles. Des évaluations régulières de la MRM sont recommandées afin de valider l'approche CLSG ALL 1, de clarifier le rôle de la greffe et d'orienter les ajustements futurs du traitement. Mon approche du traitement de première intention de la LLA Ph- est présenté à la **figure 1**.

Traitement de première intention de la LLA-B à chromosome Philadelphie positif

La LLA-B à chromosome Philadelphie positif (Ph+), le sous-type génétique le plus courant de la LLA-B, touche 25 à 30 % des cas, avec une incidence qui augmente avec l'âge[19]. Elle résulte de la translocation t(9;22), qui entraîne l'expression de la protéine oncogène BCR-ABL1 et l'activation autonome de la kinase. Auparavant associée à une faible survie, l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et la surveillance de la MRM ont considérablement amélioré les résultats.

La *LLA BCR::ABL1* positive présente une chimiosensibilité réduite, avec des rémissions souvent de courte durée, même chez les patients obtenant une réponse complète (RC)[20,21]. Pendant longtemps, on recommandait l'allo-GCSH pour tous les patients admissibles ayant un donneur compatible, même si les taux de survie à long terme restaient faibles[22,23]. L'arrivée des ITK a révolutionné le traitement : l'imatinib associé à une chimiothérapie à faible dose induit des taux de RC supérieurs à 95 %, réduit la mortalité liée à l'induction et permet d'obtenir des résultats de survie comparables à ceux du traitement d'induction standard[24,25]. Les ITK de deuxième génération (le dasatinib et le nilotinib, par exemple) ont amélioré plus encore l'efficacité et se sont révélés sûrs en association avec la chimiothérapie[26-30]. Bien que des comparaisons indirectes suggèrent que ces agents pourraient être supérieurs à l'imatinib, aucun essai randomisé de première ligne n'a établi de standard définitif. Les seules données randomisées proviennent d'une étude pédiatrique (âge médian de 7,8 ans) dans laquelle on a comparé le dasatinib à l'imatibib, associé à une chimiothérapie intensive. Le dasatinib a significativement amélioré la survie sans événement (SSE) à 4 ans (71,0 % contre 48,9 %) et la SG (88,4 % contre 69,2 %) tout en réduisant le risque cumulé de récidive isolée au SNC à 4 ans (2,7 % contre 8,4 %)[31].

L'acquisition de la mutation T315I est un mécanisme clé de la rechute chez les patients traités par des ITK de première et deuxième générations, ce qui suscite un intérêt pour l'utilisation en première ligne du ponatinib, un ITK de troisième génération actif contre les mutations ABL1, y compris la mutation T315I[32-34]. Récemment, l'essai PhALLCON a randomisé des patients nouvellement diagnostiqués atteints de LLA Ph+ pour recevoir soit du ponatinib, soit de l'imatinib associé à une chimiothérapie à intensité réduite.

Il a démontré des taux de RC avec une MRM négative (≤ 0,01 % *BCR::ABL1*) significativement plus élevés avec le ponatinib (34,4 % contre 16,7 %) et une tendance à l'amélioration de la SSE[35]. Les données de survie à long terme sont attendues pour déterminer si ces résultats se traduisent par un bénéfice en termes de survie. Sur la base des données actuelles, les ITK de deuxième ou troisième génération sont préférables en traitement de première intention, bien que l'imatinib reste une option raisonnable lorsque l'accès aux agents plus récents est limité. Enfin, l'inhibition double de BCR::ABL1 par le dasatinib et l'asciminib — un inhibiteur allostérique de l'activité kinase BCR::ABL1 ciblant un site distinct de celui des autres ITK qui ciblent tous l'ATP — s'est révélée prometteuse dans une étude de phase 1. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la sécurité et l'efficacité d'un traitement par deux ITK par rapport aux traitements standards actuels[36].

Compte tenu du succès du blinatumomab dans l'éradication de la MRM[16] et dans le traitement de la LLA-B R/R[37], il était intéressant d'évaluer son rôle en tant que traitement de consolidation dans la LLA-B Ph+. L'étude GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) a évalué une induction par dasatinib et prednisone suivie de 2 à 5 cycles de consolidation par blinatumomab chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints de LLA-B Ph+[38]. Presque tous les patients (98 %) ont obtenu une réponse hématologique complète après une induction sans chimiothérapie, 29 % d'entre eux atteignant une rémission moléculaire (RM), définie comme un BCR::ABL1 indétectable ou non quantifiable. Les taux de RM ont augmenté pour atteindre respectivement 60 % et plus de 80 % après 2 et 4 cycles de blinatumomab. De même, le ponatinib utilisé de façon concomitante[39,40] ou séquentiellement[41] avec le blinatumomab a démontré son innocuité et son efficacité, menant à des taux élevés de réponses moléculaires profondes. Bien que la prophylaxie du SNC soit un élément standard du traitement de la LLA, une attention particulière doit être accordée aux schémas thérapeutiques sans chimiothérapie, car la récidive au SNC reste une manifestation fréquente de la récidive de la maladie. Par ailleurs, les patients présentant le génotype IKZF1 (délétion *IKZF1* associée à des délétions *CDKN2A/B* et/ou *PAX5*) restent exposés à un risque élevé de récidive[40]. Il convient de noter que le blinatumomab n'est actuellement pas disponible au Canada en dehors des essais cliniques pour le traitement de première intention de la LLA Ph+. Mon approche du traitement de première intention de la LLA Ph+ est présentée à la **figure 2**.

Éléments supplémentaires à prendre en compte : la prophylaxie du SNC

Il existe très peu de données sur les traitements ciblant le SNC dans la LLA chez l'adulte, ce qui entraîne une variabilité dans la pratique clinique. La première ponction lombaire (PL) est généralement réalisée au moment de la première chimiothérapie intrathécale prévue, sauf si des symptômes neurologiques justifient une évaluation plus précoce. La question de savoir si la PL doit être reportée jusqu'à la disparition des blastes circulants reste controversée en raison du risque théorique de contamination du liquide cérébrospinal.

Les traitements de la LLA chez l'adulte comprennent des agents systémiques pénétrant dans le SNC (p. ex. : la dexaméthasone, la pegaspargase, le méthotrexate, la 6-mercaptopurine, la cytarabine, le dasatinib) associés à une chimiothérapie intrathécale à titre prophylactique. Les schémas standards pour les patients sans atteinte du SNC comprennent généralement 8 à 12 traitements intrathécaux, mais avec l'intégration des immunothérapies (le blinatumomab par exemple) et d'une chimiothérapie à intensité réduite, la prophylaxie du SNC est devenue de plus en plus importante. Les protocoles récents incorporent maintenant jusqu'à 15 traitements intrathécaux. Le respect des protocoles thérapeutiques établis pour la prophylaxie ciblant le SNC est essentiel pour garantir une protection adéquate contre les récidives au niveau du SNC. Il faut souligner que la plupart des protocoles pour adultes n'incluent pas de radiothérapie pour les patients sans atteinte du SNC au moment du diagnostic.

Indications pour la greffe lors de la première rémission complète

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique reste une stratégie thérapeutique essentielle pour les LLA à haut risque, en particulier lorsque la chimiothérapie standard seule est peu susceptible d'assurer un contrôle durable de la maladie[42]. Les avances réalisées dans le domaine des thérapies ciblées et des stratégies thérapeutiques axées sur la MRM ont amélioré

les taux de survie. Ce faisant, les indications de l'allo-GCSH lors de la première rémission complète (RC1) continuent d'évoluer, en équilibrant le risque de rechute et la morbidité et la mortalité liées à la greffe.

LLA-B à chromosome Philadelphie négatif

Parmi les sous-types de LLA-B Ph-, la LLA de type BCR-ABL1, la LLA avec réarrangement de KMT2A et celles présentant un caryotype complexe restent particulièrement difficiles à traiter en raison de leurs taux de rechute élevés et de leur faible réponse à la chimiothérapie conventionnelle. La LLA de type BCR-ABL1 est définie par un profil d'expression génétique similaire à celui de la LLA Ph+, mais dépourvue de BCR::ABL1[43,44]. Ce sous-type est associé à des résultats de survie inférieurs avec la chimiothérapie seule. L'identification systématique de la LLA de type *BCR-ABL1* reste cependant limitée dans de nombreux centres en raison du manque de tests diagnostiques standardisés largement disponibles. Les données de GIMEMA[45,46], du *MD Anderson*[43] et du *City of Hope*[47] suggèrent que l'allo-GCSH améliore les résultats, en particulier chez les patients avec une MRM positive, avec des taux de survie après la greffe comparables à ceux d'autres sous-types Ph-. Une récente étude multicentrique américaine a en outre révélé que, malgré un taux d'échec de l'induction plus élevé dans les LLA de type BCR-ABL1, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) après une allo-GCSH en RC1 étaient similaires à celles d'autres sous-types à Ph-[48].

La LLA avec réarrangement de KMT2A a toujours été associée à un mauvais pronostic, bien que les données du MD Anderson[49] et du GRAALL[50] soutiennent un bénéfice de l'allo-GCSH pour ce sous-groupe. De nouvelles données suggèrent toutefois qu'un sous-groupe de patients porteurs d'un réarrangement de KMT2A qui présente une négativité précoce de la MRM et des caractéristiques moléculaires favorables pourrait obtenir une rémission durable sans greffe[51]. Un caryotype complexe (≥ 5 anomalies) et une hypodiploïdie faible (30 à 39 chromosomes)[52] sont deux anomalies cytogénétiques à haut risque qui doivent donner lieu à une orientation précoce vers une allo-GCSH.

Avec les progrès constants des thérapies ciblées[53,54], des immunothérapies[18] et de la stratification des risques basée sur la MRM55, le rôle de l'allo-GCSH dans ces sous-types de LLA pourrait lui aussi évoluer. Pour l'instant, cette option reste une approche clé pour les patients admissibles en RC1.

LLA-B à chromosome Philadelphie positif

Le rôle de l'allo-GCSH dans la LLA à chromosome de Philadelphie positif a considérablement évolué. Avant l'introduction des ITK, la greffe était le traitement standard pour tous les patients admissibles, étayée par des analyses comparatives entre les patients avec donneur et sans donneur démontrant des résultats supérieurs[20,23]. À l'ère des ITK, des études ont continué de confirmer les avantages de l'allo-GCSH de consolidation associée à des ITK de première ou deuxième génération[29,56-58]. Notons toutefois que ces études n'intégraient pas systématiquement la stratification du risque guidée par la MRM dans les décisions de greffe.

Des données récentes suggèrent que les patients qui obtiennent une rémission précoce et profonde grâce à un traitement à base d'ITK peuvent renoncer sans risque à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Des essais prospectifs portant sur des schémas thérapeutiques à base d'imatinib[24] et de nilotinib[59] n'ont révélé aucun avantage en termes de survie pour la greffe chez les patients avec une MRM négative. De même, une étude multicentrique américaine n'a rapporté aucun bénéfice de SG pour l'allo-GCSH chez les patients ayant obtenu une rémission moléculaire complète (RMC) dans les 90 jours suivant le diagnostic, car la mortalité sans récidive plus élevée compensait les taux de récidive plus faibles chez les patients ayant subi une greffe[60]. Bien qu'il ne soit pas encore couramment disponible au Canada en tant que traitement de première intention, le ponatinib s'est révélé efficace pour induire des rémissions profondes et durables sans allo-GCSH. Une étude monocentrique sur le ponatinib et l'hyperCVAD a rapporté des taux de RMC supérieurs à 80 %[32], avec seulement 23 % des patients subissant une allo-GCSH en RC1 et une SG à six ans de 87 % chez ceux n'ayant pas été greffés[32,61].

La nécessité de la greffe est encore remise en question par l'émergence de traitements hautement efficaces de faible intensité ou sans chimiothérapie intégrant le blinatumomab. L'essai GIMEMA LAL2116 (D-ALBA), qui combinait le dasatinib et le blinatumomab, a rapporté un taux de RC de 98 %, la majorité des patients ayant obtenu une rémission avec MRM négative[38,62]. Des rémissions soutenues ont été observées

chez presque tous les patients avec une MRM négative sans avoir subi de greffe, tandis que les patients avec une MRM positive ayant subi une allo-GCSH ont présenté un faible taux de mortalité liée à la greffe. Le ponatinib associé au blinatumomab pourrait améliorer encore ces résultats, comme l'a montré une étude du MD Anderson sur l'association concomitante de ponatinib et de blinatumomab, qui a rapporté une négativité de la MRM par séquençage de nouvelle génération (SNG) chez 98 % des patients, avec seulement 3 % nécessitant une greffe et une SG à trois ans de 91 %[39,40]. Une analyse intermédiaire de l'essai GIMEMA ALL2820, qui fait suite à l'essai LAL2116 et dans lequel le dasatinib a été remplacé par le ponatinib, a donné des résultats tout aussi impressionnants[41]. Bien que la durée médiane du suivi ait été légèrement supérieure à 6 mois, la survie sans récidive et la SG estimées à 12 mois étaient respectivement de 95,6 % et 94,9 %. L'attribution à la greffe était basée sur la présence de la mutation *IKZF1* et la persistance de la MRM; seuls 12 % des patients ont subi l'allogreffe. L'étude GRAAPH-2024 (NCT06860269) vise à clarifier le rôle de la greffe en randomisant les patients en réponse moléculaire complète après un traitement par ponatinib, blinatumomab et chimiothérapie à faible intensité, soit vers une allo-GCSH, soit poursuivre le traitement par ITK.

Maladie résiduelle minimale

La MRM est un facteur prédictif clé de la rechute et un déterminant essentiel dans les décisions de greffe pour les LLA Ph+ et Ph-, surpassant souvent les facteurs de risque cliniques et génétiques traditionnels[63-66]. Dans plusieurs modèles de stratification des risques, la MRM est le facteur le plus constant guidant la greffe allogénique en RC1[67], la greffe offrant un avantage en termes de survie chez les patients avec une MRM positive[68,69]. La nécessité d'une allogreffe chez les patients à haut risque avec une MRM négative reste incertaine, en particulier lorsque des méthodes très sensibles de détection de la MRM (SNG) sont utilisées. Dans la LLA Ph+, la technique d'amplification en chaîne par polymérase avec transcription inverse (RT-PCR) pour BCR::ABL1, bien que largement utilisée, est moins sensible et présente une faible corrélation avec la PCR des immunoglobulines (Ig)/récepteurs des cellules T (TCR) et la MRM basée sur le SNG[70,71]. La MRM par SNG permet d'identifier les patients présentant un profil « de type LMC », chez lesquels la présence de transcrits BCR::ABL1 résiduels n'indique pas nécessairement une maladie active[71]. Compte tenu de l'accès limité au SNG pour la MRM au Canada, le test le plus sensible disponible devrait être utilisé pour la LLA avec chromosome Ph-, tandis que dans la LLA à Ph+, la PCR quantitative pour les transcrits p190 et p210 ABL1, idéalement associée à des tests basés sur les réarrangements Ig/TCR, sont recommandés pour orienter les décisions de transplantation. L'évaluation continue des variations de la MRM et des seuils spécifiques au traitement reste cruciale à mesure que les traitements de première ligne évoluent.

Conclusion

Malgré des progrès significatifs dans le traitement de la LLA-B, des défis persistent, notamment l'absence de lignes directrices standardisées et les disparités dans l'accès à de nouveaux agents tels que le blinatumomab et le ponatinib. Le rôle croissant des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, notamment les thérapies par cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) et les ITK de nouvelle génération, redéfinissent les paradigmes thérapeutiques et obligent à une réévaluation des indications de la greffe. À l'avenir, l'harmonisation des stratégies thérapeutiques et l'affinement des approches adaptées au risque seront essentiels pour optimiser les résultats dans divers contextes cliniques.

Auteur correspondant

Curtis Marcoux, M.D.
Courriel : Curtis.Marcoux@nshealth.ca

Divulgations des liens financiers

Honoraires : Kite, Amgen, AbbVie

Références

1. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024;143(19):1891-902.
2. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood. 2008;112(5):1646-54.
3. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute

lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. J Clin Oncol. 2003;21(5):774-80.
4. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. Blood. 2019;133(14):1548-59.
5. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015;29(3):526-34.
6. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. J Clin Oncol. 2009;27(6):911-8.
7. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. J Clin Oncol. 2018;36(24):2514-23.
8. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. J Clin Oncol. 2008;26(11):1843-9.
9. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, Franklin AR, Kadia TM, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. Am J Hematol. 2016;91(8):819-23.
10. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2018;32(3):606-15.
11. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2012;87(5):472-8.
12. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, Advani A, Muffly L, Douer D, et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. JAMA Oncol. 2018;4(5):725-34.
13. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2004;101(12):2788-801.
14. Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, Schuh AC, Yee KW, Schimmer AD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. Br J Haematol. 2013;163(4):458-64.
15. Rausch CR, Jabbour EJ, Kantarjian HM, Kadia TM. Optimizing the use of the hyperCVAD regimen: Clinical vignettes and practical management. Cancer. 2020;126(6):1152-60.
16. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(14):1522-31.
17. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-47.
18. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2024;391(4):320-33.
19. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. Leukemia. 1991;5(3):196-9.
20. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood. 2002;100(7):2357-66.
21. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Français de Cytogénétique Hématologique. Blood. 1996;87(8):3135-42.
22. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JW, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. Blood. 2002;99(5):1536-43.
23. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant IJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. Blood. 2009;113(19):4489-96.
24. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(24):3711-9.
25. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Dührsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Cancer. 2007;109(10):2068-76.
26. Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela J-M, Spiekermann K, Jung W, Beck J, et al. Nilotinib (Tasigna®) and Low Intensity Chemotherapy for First-Line Treatment of Elderly Patients with BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Results of a Prospective Multicenter Trial (EWALL-PH02). Blood.

2018;132(Supplement 1):31-.
27. Chalandon Y, Rousselot P, Chevret S, Cayuela JM, Kim R, Huguet F, et al. Nilotinib with or without cytarabine for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2024;143(23):2363-72.
28. Chiaretti S, Ansuinelli M, Vitale A, Elia L, Matarazzo M, Piciocchi A, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. Haematologica. 2021;106(7):1828-38.
29. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. Blood Adv. 2016;1(3):250-9.
30. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015;121(23):4158-64.
31. Shen S, Chen X, Cai J, Yu J, Gao J, Hu S, et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(3):358-66.
32. Kantarjian H, Short NJ, Jain N, Sasaki K, Huang X, Haddad FG, et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results. Am J Hematol. 2023;98(3):493-501.
33. Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, Montesinos P, Cano-Ferri I, Martínez P, et al. Ponatinib, chemotherapy, and transplant in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2022;6(18):5395-402.
34. Martinelli G, Papayannidis C, Piciocchi A, Robustelli V, Soverini S, Terragna C, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2022;6(6):1742-53.
35. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, Montesinos P, Leonard JT, Gómez-Almaguer D, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2024;331(21):1814-23.
36. Luskin MR, Murakami MA, Keating J, Flamand Y, Winer ES, Garcia JS, et al. Asciminib plus dasatinib and prednisone for Philadelphia chromosome-positive acute leukemia. Blood. 2025;145(6):577-89.
37. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol. 2017;35(16):1795-802.
38. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2020;383(17):1613-23.
39. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, Banerjee P, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(1):e24-e34.
40. Kantarjian H, Short NJ, Haddad FG, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, et al. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. J Clin Oncol. 2024;42(36):4246-51.
41. Chiaretti S, Leoncin M, Elia L, Soddu S, Piciocchi A, Matarazzo M, et al. Efficacy and Toxicity of Frontline Ponatinib Plus Blinatumomab for Adult Ph+ ALL Patients of All Ages. Intermediate Analysis of the Gimema ALL2820. Blood. 2024;144(Supplement 1):835-.
42. Marcoux C, Kebriaei P. Transplant in ALL: who, when, and how? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024(1):93-101.
43. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood. 2017;129(5):572-81.
44. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. J Clin Oncol. 2017;35(4):394-401.
45. Chiaretti S, Messina M, Della Starza I, Piciocchi A, Cafforio L, Cavalli M, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913. Haematologica. 2021;106(6):1559-68.
46. Koller P, Saliba RM, Ledesma C, Rondon G, Popat U, Alousi A, et al. Outcomes in patients with CRLF2 overexpressed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021;56(7):1746-9.
47. Aldoss I, Yang D, Tomasian V, Mokhtari S, Jackson R, Gu Z, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with fusions associated with Ph-like ALL. Blood Adv. 2022;6(17):4936-48.
48. Rahman ZA, Othman T, Saliba RM, Vanegas YAM, Mohty R, Ledesma C, et al. A Multicenter Analysis of Allogeneic Transplant Outcomes in Adults with Philadelphia-Like B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. Transplant Cell Ther. 2024;30(12):1197-205.
49. Richard-Carpentier G, Kantarjian HM, Tang G, Yin CC, Khoury JD, Issa GC, et al. Outcomes of acute lymphoblastic leukemia with KMT2A (MLL) rearrangement: the MD Anderson experience. Blood Adv. 2021;5(23):5415-9.
50. Lafage-Pochitaloff M, Baranger L, Hunault M, Cuccuini W, Lefebvre C, Bidet A, et al. Impact of cytogenetic abnormalities in adults with Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017;130(16):1832-44.
51. Kim R, Bergugnat H, Pastoret C, Pasquier F, Raffoux

E, Larcher L, et al. Genetic alterations and MRD refine risk assessment for KMT2A-rearranged B-cell precursor ALL in adults: a GRAALL study. Blood. 2023;142(21):1806-17.
52. Moorman AV, Barretta E, Butler ER, Ward EJ, Twentyman K, Kirkwood AA, et al. Prognostic impact of chromosomal abnormalities and copy number alterations in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL14 study. Leukemia. 2022;36(3):625-36.
53. Jabbour E, Searle E, Abdul-Hay M, Abedin S, Aldoss I, Alfonso Piérola A, et al. A First-in-Human Phase 1 Study of the Menin-KMT2A (MLL1) Inhibitor JNJ-75276617 in Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia Harboring KMT2A or NPM1 Alterations. Blood. 2023;142:57.
54. Aldoss I, Issa GC, Thirman M, DiPersio J, Arellano M, Blachly JS, et al. Revumenib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory KMT2Ar Acute Leukemia: Topline Efficacy and Safety Results from the Pivotal Augment-101 Phase 2 Study. Blood. 2023;142(Supplement 2):LBA-5-LBA-.
55. Burmeister T, Ströh AS, Kehden B, Trautmann H, Meyer C, Marschalek R, et al. Measurable residual disease quantification in adult patients with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2024;38(7):1600-3.
56. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(24):3711-9.
57. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;126(6):746-56.
58. Wieduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, Uy GL, Powell BL, Kolitz JE, et al. Dasatinib and dexamethasone followed by hematopoietic cell transplantation for adults with Ph-positive ALL. Blood Adv. 2021;5(22):4691-700.
59. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;126(6):746-56.
60. Ghobadi A, Slade M, Kantarjian H, Alvarenga J, Aldoss I, Mohammed KA, et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. Blood. 2022;140(20):2101-12.
61. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo CD, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. Lancet Haematol. 2018;5(12):e618-e27.
62. Foà R, Bassan R, Elia L, Piciocchi A, Soddu S, Messina M, et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. J Clin Oncol. 2024;42(8):881-5.
63. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood. 2008;111(12):5477-85.
64. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019;104(10):2028-39.
65. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(7):e170580.
66. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, Sarrà J, González-Campos J, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. J Clin Oncol. 2014;32(15):1595-604.
67. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2019;54(6):798-809.
68. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012;120(9):1868-76.
69. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(16):2486-96; quiz 586.
70. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, Röttgers S, Hancock J, Saha V, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. Haematologica. 2018;103(1):107-15.
71. Short NJ, Jabbour E, Macaron W, Ravandi F, Jain N, Kanagal-Shamanna R, et al. Ultrasensitive NGS MRD assessment in Ph+ ALL: Prognostic impact and correlation with RT-PCR for BCR::ABL1. Am J Hematol. 2023;98(8):1196-203.

À propos des auteurs



Mariam Goubran, M.D.

La Dre Mariam Goubran est stagiaire postdoctorale en hématologie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a obtenu son diplôme de médecine de l'Université de l'Alberta et a par la suite fait sa résidence en médecine interne à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle est activement impliquée dans l'enseignement médical et la recherche clinique, avec un intérêt particulier pour l'hématologie classique.

Affiliation de l'autrice : Division de l'hématologie, Université de la Colombie-Britannique à Vancouver, C.-B., Canada



Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

Le Dr Luke Chen est professeur de médecine à l'Université Dalhousie et professeur affilié à l'Université de Colombie-Britannique. Ses recherches cliniques portent sur les maladies inflammatoires rares du sang, notamment les chocs cytokiniques (lymphohistocytose hémaphagocytaire [LHH], maladie de Castleman et COVID-19, chocs de cytokines), les troubles histiocytaires, les maladies auto-inflammatoires (syndrome de VEXAS, maladie de Still, syndrome de Schnitzler), la maladie liée à l'IgG4 et les troubles éosinophiliques. Il a été directeur du programme de stage postdoctoral (fellowship) de recherche en hématologie de l'UBC de 2014 à 2023. En août 2023, le Dr Chen est retourné à l'Université Dalhousie d'Halifax où il développe le *Coastal Program for Rare Inflammatory diseases*. Ce programme servira de ressource pour tous les Canadiens atteints de maladies du sang rares et les professionnels de la santé qui les traitent. Le Dr Chen est membre du comité consultatif scientifique de *Every Cure*, une organisation qui se consacre à la réorientation de médicaments existants vers les maladies orphelines. Il a reçu le prix *Castleman Warrior 2024* du « médecin de l'année » décerné par le *Castleman Disease Collaborative Disease* Network (CDCN).

Affiliations de l'auteur : Division de l'hématologie, Université de la Colombie-Britannique, à Vancouver, C.-B., Canada Division de l'hématologie, Université Dalhousie, Halifax, Canada

doi.org/10.58931/cht.2025.4166

Lymphohistiocytose hémophagocytaire et autres chocs cytokiniques chez l'adulte

Mariam Goubran, M.D.
Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

Introduction

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est un syndrome mortel rare d'activation immunitaire pathologique entraînant une production excessive de cellules immunitaires activées, de cytokines inflammatoires et une défaillance multiviscérale[1,2]. La LHH se divise en deux grands types, soit la LHH primaire, qui est liée des anomalies génétiques de la cytotoxicité[3,4], soit la LHH secondaire, un groupe hétérogène de troubles présentant des caractéristiques cliniques et biologiques similaires à la LHH primaire, mais caractérisé par une hyperinflammation plutôt qu'une cytotoxicité défectueuse[5]. La LHH primaire survient presque exclusivement chez les enfants. La plupart des cas de LHH chez l'adulte sont secondaires et émergent d'une condition sous-jacente comme une thérapie immunomodulatrice, une infection, une tumeur maligne, de maladies auto-immunes/auto-inflammatoires ou d'une immunodéficience.

La LHH relève du phénomène du choc cytokinique (aussi appelé syndrome de *tempête de cytokines*)[6]. En 2020, la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a considérablement amplifié l'intérêt clinique et la recherche sur le choc cytokinique[6-8], et plus particulièrement, sur le concept de réponse immunitaire inadaptée à l'infection[9,10]. Au début, le choc cytokinique identifié lors de la COVID-19 a été comparé à la LHH[11,12]. Cependant, la LHH est principalement induite par l'axe interféron-γ (IFN-γ) - ligand 9 de la chimiokine (CXCL-9), entraînant une profonde activation des lymphocytes T et des macrophages. Elle se caractérise par un taux très élevé de ferritine et de CD25 solubles (sCD25, synonyme à la chaîne alpha du récepteur soluble de l'interleukine [IL]-2), souvent avec une élévation modérée de la protéine C réactive (PCR). En revanche, le choc cytokinique lié à la COVID-19 se caractérise par des réponses défectueuses des interférons de type I/type III, entraînent une signalisation excessive de l'IL-6 et un taux de PCR très élevé, qui peuvent être améliorés par l'inhibition de l'IL-6[13,14].

L'intérêt accru pour le choc cytokinique, stimulé par la COVID-19, a coïncidé avec des avancées récentes significatives dans notre compréhension d'autres chocs cytokiniques, tels que le syndrome TAFRO (thrombocytopénie, anasarque, la fibrose réticulinique, insuffisance rénale, organomégalie), généralement associé à la maladie de Castleman multicentrique idiopathique (MCMi-TAFRO) et à la maladie de Still grave ou catastrophique. Cette étude fournira des conseils pratiques aux cliniciens pour diagnostiquer la LHH chez l'adulte, en le différenciant du syndrome TAFRO et de la maladie de Still. Plus précisément, dans la section 3 et au **tableau 2**, nous proposons une approche heuristique (stratégie de résolution de problèmes ou raccourci) pour diminuer la charge cognitive face à un patient gravement malade présentant un choc cytokinique évolutif, en mettant l'accent sur des marqueurs inflammatoires simples et facilement disponibles (PCR, ferritine, sCD25). Cette approche heuristique pourra aider les cliniciens à prendre des décisions diagnostiques et thérapeutiques en temps réel.

Diagnostic de la LHH

Le diagnostic de la LHH peut présenter plusieurs défis, car les symptômes initiaux sont souvent non spécifiques. Une reconnaissance précoce est essentielle en raison de la nature rapidement progressive et de la mortalité élevée de la maladie. Les cliniciens doivent suspecter une LHH chez les patients présentant de la fièvre, des cytopénies inexpliquées, une hyperferritinémie, une hépatosplénomégalie, une élévation des enzymes hépatiques, une coagulopathie et des

	HLH-2004[15]	HScore[19]	MS Score[21]
Utilité primaire	Diagnostic de la LHH pédiatrique	LHH adulte, probabilité prédictive	SAM dans les maladies auto-immunes
Principales caractéristiques	Un diagnostic requiert la présence de ≥ 5 des 8 critères	Score basé sur 9 variables	Équation pondérée basée sur 7 variables
Ferritine	≥ 500 µg/L	> 2 000 µg/L	Oui
sCD25	> 2 400 UI/mL	Non utilisée	Non utilisée
LDH	Non utilisée	Oui, élevée (pas de seuil précisé)	Non utilisée
Triglycérides	≥ 265 mg/dL	> 132 mg/dL (pondéré)	Non utilisé
Cytopénies	Oui, ≥ 2 lignées	Hémoglobine < 9 g/dL ou plaquettes < 100 k	Oui, nombre de plaquettes seulement
Hémophagocytose	Oui	Oui	Non utilisée
Activité des cellules NK	Oui, diminuée ou absente	Non utilisée	Non utilisée
Fibrinogène	Oui, ≤ 150 mg/dL	Oui, ≤ 250 mg/dL	Oui
AST	Non	Oui, > 30 U/L	Non
Hépatosplénomégalie	Oui	Oui	Non
Fièvre	Oui, ≥ 38,5 °C	Oui, ≥ 38,4 °C	Non
Seuil pour un diagnostic	≥ 5 des 8 critères	Score ≥ 169 (probabilité de LHH à ~ 80 %)	Score ≥ -2,1 suggère un SAM chez l'enfant et ≥ -1,74 chez l'adulte
Avantages	Standardisé, reconnu globalement	Quantitatif, inclus les adultes	Spécifique au SAM auto-immun
Limites	Non conçu pour les patients adultes; axé sur les défauts de cytotoxicité (fonction NK, tests génétiques) plutôt que sur les défauts hyperinflammatoires	L'absence de marqueurs de l'activation immunitaire rend difficile la distinction entre l'activation immunitaire physiologique et pathologique	Applicabilité limitée en dehors de l'AJI chez l'enfant et la maladie de Still

Tableau 1. Critères et outils diagnostiques pour la LHH; *d'après Marian Goubran, M.D., Luke Chen, M.D., FRCPC,* M.Éd.

Abréviations : AJI : arthrite juvénile idiopathique; **AST :** aspartate aminotransférase; **LDH :** lactate déhydrogénase; **LHH : l**ymphohistiocytose hémophagocytaire; **NK :** natural killer; **sCD25:** CD25 soluble; **SAM :** syndrome d'activation macrophagique.

Choc cytokinique	PCR (< 3,1 mg/L)	Ferritine (< 300 µg/L)	sCD25* (< 846 IU/mL)	Principaux résultats pathologiques
LHH*	10 à 100 mg/L	>> 3,000 µg/mL	> 3 000 UI/mL	Hémophagocytose (habituellement dans la moelle)
Choc cytokinique associé à la COVID-19	> 100 mg/L	< 3 000 µg/mL	< 3 000 UI/mL	Atteintes vasculaires, telles qu'un épaississement de l'endothélium réactif dans la peau[64] et une angiogenèse par intussusception dans les vaisseaux pulmonaires[65].
TAFRO	>> 50 mg/L	< 3 000 µg/mL	< 3 000 UI/mL	Modification de Castleman dans les ganglions Vasculopathie fréquente[66] Hémophagocytes pouvant être observés dans la moelle osseuse ou les tissus
Maladie de Still grave	> 100 mg/L	> 3 000 µg/mL	< 3 000 UI/mL	Peau : kératinocytes dyskératosiques/ nécrotiques dans les couches superficielles et modification de l'interface vacuolaire[37]

Tableau 2. Profils typiques des biomarqueurs inflammatoires et principales observations pathologiques dans quatre syndromes de choc cytokinique : approche heuristique*[31,32] ; *d'après Marian Goubran, M.D., Luke Chen, M.D., FRCPC,* M.Éd.

* Heuristique : méthode de recherche empirique, fondée sur l'approche progressive d'un problème donné, en vue d'en trouver la solution, pour diminuer la charge cognitive.
** Les auteurs utilisent la « règle des 3 000 » pour diagnostiquer la LHH - dans la plupart des cas de LHH chez l'adulte, la ferritine est > 3 000 µg/L et le sCD25 est > 3 000 UI/mL.

Abréviations : COVID-19 : maladie à coronavirus 2019; **LHH :** lymphohistiocytose hémophagocytaire; **PCR :** protéine C réactive; **sCD25 :** CD25 solubles.

signes neurologiques, en particulier chez les patients présentant des conditions prédisposantes telles qu'un trouble lymphoprolifératif sous-jacent, un trouble auto-immun ou une infection virale. Les critères et les outils de diagnostic sont résumés dans le **tableau 1**.

Les critères de diagnostic les plus largement utilisés ont été tirés de l'étude HLH-2004, qui s'est basée sur l'observation de 369 patients pédiatriques, dont la plupart souffraient de LHH primaire[15]. L'application de ces critères aux adultes présente cependant certaines limites. Par exemple, une ferritine > 500 µg/L est très peu spécifique chez l'adulte[16,17], et les tests de la fonction cytotoxique, tels que l'activité des cellules NK (*Natural Killer*) ou l'expression de la perforine par cytométrie en flux, sont rarement utiles dans la LHH secondaire[18]. Le développement du *HScore*, conçu pour utiliser des paramètres cliniques et de laboratoires largement disponibles pour diagnostiquer la LHH secondaire, a apporté une réponse partielle à ce problème[19]. Un *HScore* supérieur à 169 a une sensibilité de 93 % et une spécificité de 86 % à classer avec précision 90 % des patients et a une utilité similaire à celle du HLH-2004 chez l'adulte[20]. Si la large applicabilité du *HScore* est l'un de ses points forts, l'omission délibérée de tests spécialisés d'activation immunitaire, tels que les taux de sCD25 et de cytokines/chimiokines, limite également la capacité du *HScore* à répondre à la question pratique : « *L'activation immunitaire*

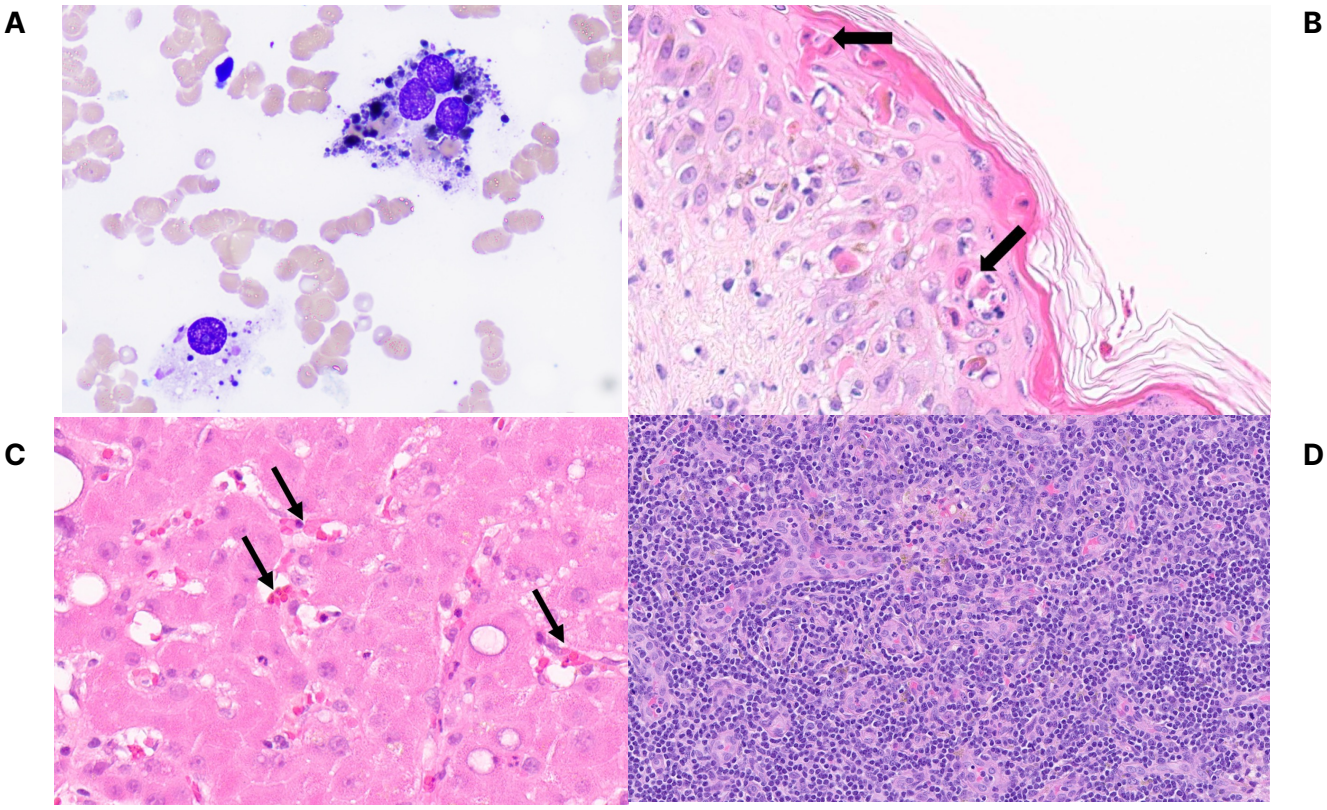


Figure 1. (A) Macrophages présentant une activité hémophagocytaire dans la moelle osseuse d'une fillette de 12 ans atteinte d'un lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire; *avec l'aimable autorisation du Dr Audi Setiadi, Hôpital pour enfants de la C.-B.*; (B) Kératinocytes dyskératosiques dans l'épiderme supérieur et la couche cornée (flèches) d'une femme de 23 ans; caractéristique de l'éruption cutanée persistante dans la maladie de Still de l'adulte; *avec l'aimable autorisation de la Dre Sylvia Pasternak, Université Dalhousie*; (C) Biopsie hépatique par ponction à l'aiguille fine, coloration à l'hématoxyline-éosine, montrant une hémophagocytose réactive par les cellules de Kupffer dans les sinusoïdes hépatiques (flèches) chez un homme de 46 ans atteint d'une MCMi-TAFRO; grossissement 400×; *avec l'aimable autorisation du Dr Daniel Owen, Hôpital Vancouver General*; (D) Ganglion lymphatique présentant des foyers hypervascularisés chez un homme de 22 ans atteint d'une MCMi-TAFRO; *avec l'aimable autorisation de la Dre Amrah Pirzada, Université Memorial de Terre-Neuve.*

pathologique (par opposition à une réponse physiologique à une infection, une maladie aiguë, une maladie du foie, une transfusion sanguine, etc.) *de ce patient explique-t-elle son état?* »

La LHH peut souvent être déclenchée par un trouble auto-immun ou auto-inflammatoire sous-jacent (parfois appelé, dans ce contexte, syndrome d'activation macrophagique [SAM]). Il peut donc être difficile de faire la distinction entre la LHH et une poussée de maladies préexistantes telles que le lupus ou l'arthrite juvénile idiopathique (AJI)/maladie de Still. Par conséquent, le *MS Score* a été développé sur la base de patients pédiatriques afin de distinguer les patients présentant une poussée d'arthrite juvénile idiopathique de ceux atteints de SAM/LHH. Ce score utilise une équation pondérée pour calculer un indice. Un score de -2,1 ou plus s'est avéré avoir une sensibilité de 85 % et une spécificité de 95 % pour distinguer l'AJI du SAM[21]. Une analyse ultérieure chez des patients adultes atteints de la maladie de Still a suggéré un seuil de ≥ -1,74 pour les patients adultes, ce qui a donné une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 92,6 % pour diagnostiquer le SAM[22,23]. Nous incluons le *MS Score* pour illustrer l'évolution de l'approche du diagnostic de la LHH, mais il existe d'autres critères de diagnostic spécialisés pour l'AJI, la maladie de Still, les tumeurs malignes (notamment l'indice hyperinflammatoire optimisé, OHI) et les maladies graves[24,25].

Lorsque nous rencontrons un patient chez qui nous suspectons une LHH, nous demandons en plus d'un examen physique et d'une anamnèse

approfondis, des dosages de ferritine, de sCD25 et de PCR. Nous effectuons généralement une biopsie de la moelle osseuse pour rechercher des causes spécifiques telles qu'un lymphome et des granulomes infectieux, ainsi que pour rechercher une hémophagocytose **(Figure 1)**. Les infections, telles que le statut du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'anaplasmose (dans le Canada atlantique), la dengue et la tuberculose, doivent aussi être évaluées. Nous mesurons généralement les charges virales du virus d'Epstein-Barr (VEB) et du cytomégalovirus (CMV) (déterminées par un test de réaction en chaîne par polymérase [PCR]). Le VEB est une cause importante et propre à la LHH, associé à un pronostic plus sombre et, rarement, au virus d'Epstein-Barr actif chronique (CA-EBV, de l'anglais *chronic active Epstein-Barr virus*)[26].

Distinguer la LHH des autres chocs cytokiniques

Identifier et diagnostiquer avec précision les patients atteints de chocs cytokiniques est un défi pour les cliniciens, d'autant plus que ces patients sont souvent évalués dans le contexte d'un service de consultation hospitalière très sollicité. Alors que le choc cytokinique associé à la COVID-19 est facilement reconnaissable, car les patients présentent une infection aiguë à COVID-19, la LHH peut être difficile à différencier d'autres syndromes inflammatoires, en particulier la maladie de Still grave et la MCMi de sous-type TAFRO. Les lignes directrices en matière de diagnostic recommandent la mesure des cytokines telles que l'IL-6 pour la MCMi[27] et l'IL-18 pour la maladie de Still[28], mais celles-ci sont plus utiles en théorie qu'en pratique pour la plupart des cliniciens. De nombreux tests spécialisés de l'activation immunitaire (p. ex., IL-18, CXCL9) et de la cytotoxicité (fonction NK, perforine et CD107a) doivent être envoyés aux quelques centres qui proposent des tests validés cliniquement (comme ceux de Toronto, Cincinnati ou de la clinique Mayo). Cela signifie que les résultats ne sont souvent pas disponibles pour des décisions thérapeutiques urgentes. Une exception est le sCD25, pour lequel le test est disponible dans de nombreux centres. Une mise en garde importante pour l'interprétation du sCD25 est que le seuil de > 2 400 UI/mL du HLH-2004 est basé sur le dosage fonctionnel, alors que de nombreux laboratoires utilisent la méthode immunoenzymatique (ELISA), qui rapporte des résultats en pg/mL. Malheureusement, il n'existe pas de facteur de conversion fiable de pg/mL en UI/mL[29]. Certains laboratoires suggèrent que 20 000 pg/mL correspond approximativement à 2 400 UI/mL, mais cela peut varier considérablement en fonction du laboratoire et des réactifs utilisés.

Compte tenu de ces limites dans l'évaluation en laboratoire de l'activation immunitaire et de l'hyperinflammation, nous suggérons une approche heuristique résumée dans le **tableau 2**. La LHH se caractérise par des taux très élevés de ferritine et de sCD25 (généralement bien supérieurs à 3 000 µg/L et 3 000 UI/mL, respectivement) et une PCR modérément élevée (souvent < 100 mg/L)[30,31]. En revanche, la maladie de Still et le syndrome TAFRO sont tous deux largement induits par l'IL-1 (et sa cytokine auxiliaire, l'IL-18) et l'IL-6. Ils présentent donc des taux de PCR nettement élevés, souvent bien supérieurs à 100 mg/L. De plus, ces deux syndromes se caractérisent par un taux de sCD25 faible ou modérément élevé, et la maladie de Still est connue pour provoquer une hyperferritinémie, bien que dans une moindre mesure que la LHH[31,32].

La maladie de Still est une maladie auto-inflammatoire anciennement appelée l'AJI chez l'enfant et maladie de Still chez les adultes, alors que désormais les cas pédiatriques et adultes sont regroupés sous le terme générique de maladie de Still[28,33]. Comme dans la LHH, les patients atteints de la maladie de Still présentent de la fièvre, une hyperferritinémie, une dysfonction hépatique et une organomégalie. La maladie de Still est généralement plus indolente que la LHH mais un sous-groupe de patients atteints de la maladie de Still peut présenter une maladie particulièrement grave connue sous le nom de maladie de Still de l'adulte catastrophique (cAOSD). Il peut être particulièrement difficile de distinguer ces patients de ceux atteints de LHH. Les taux de PCR et de sCD25 peuvent aider à distinguer ces deux affections : des taux de PCR > 130 mg/L et des taux de sCD25 < 3 900 UI/mL sont plus évocateurs de la maladie de Still et permettent de différencier la LHH de la maladie de Still avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 93 %[32]. De plus, une biopsie tissulaire peut être utile chez ces patients. Il est important de noter que l'hémophagocytose dans la moelle osseuse, le foie, les ganglions lymphatiques et d'autres tissus n'est pas spécifique et peut être observée dans n'importe quel type de choc cytokinique **(Figure 1A)**[35,36]. Dans la maladie de Still, en particulier chez les patients présentant une éruption

cutanée persistante (davantage que l'éruption rose évanescente plus classique), les biopsies cutanées peuvent révéler une dyskératose, des kératinocytes apoptotiques dans l'épiderme superficiel et la couche cornée, et une modification de l'interface vacuolaire. Ces éléments histologiques sont hautement spécifiques de la maladie de Still dans le contexte clinique approprié **(Figure 1B)**[37].

Le syndrome TAFRO peut également ressembler à une LHH. Dans la plupart des cas, le TAFRO est la maladie de Castleman multicentrique idiopathique à herpèsvirus humain 8 (HHV-8) négative, mais un TAFRO sans lymphadénopathie ou MCMi ont également été décrits[38,39]. Le syndrome TAFRO, décrit pour la première fois en 2010, est une maladie caractérisée par une thrombocytopénie, une anasarque (œdème, épanchement pleural et ascite), de la fièvre, une myélofibrose réticulonodulaire (ou insuffisance rénale) et une organomégalie (hépatosplénomégalie et lymphadénopathie)[40]. Le syndrome TAFRO est principalement induit par l'IL-6 et est donc associé à des élévations plus marquées de la PCR que celles généralement observées dans la LHH[38], tandis que l'hyperferritinémie est généralement plus modeste dans le TAFRO. L'anasarque est considérée comme une caractéristique obligatoire du syndrome TAFRO. Lors du diagnostic de la LHH, de la maladie de Still ou du syndrome TAFRO, la biopsie tissulaire est cruciale pour confirmer le TAFRO. Les patients présentant une lymphadénopathie (qui est souvent de faible volume dans le TAFRO, < 3 cm dans l'axe court et modérément avide pour le FDG à la TEP à ^{18}FDG [tomographie par émission de positons au ^{18}F-fluorodésoxyglucose]) nécessitent une biopsie urgente, qui doit être excisionnelle dans la mesure du possible. Le MCMi-TAFRO est un diagnostic clinicopathologique et, par conséquent, la communication entre le clinicien et le pathologiste est cruciale. Souvent, les changements associés à la maladie de Castelman multicentrique, tels que des régressions atrophiées des centres germinatifs, les zones du manteau élargies avec aspect en pelure d'oignon, la plasmocytose polyclonale, les cellules dendritiques folliculaires proéminentes et l'hypervascularité, peuvent être interprétés comme « réactifs » ou non diagnostiques si le pathologiste n'est pas conscient que la MCMi fait partie du diagnostic différentiel clinique **(Figure 1D)**[27].

Prise en charge de la LHH

Il manque d'essais cliniques prospectifs bien conçus pour le syndrome de choc cytokinique. La mortalité globale de la LHH chez l'adulte est élevée, supérieure à 40 % dans la plupart des centres, et les patients de plus de 65 ans et/ou atteints d'une maladie grave ont un pronostic peu encourageant. L'étude HLH-94 est la plus grande étude prospective jamais réalisée pour le traitement de la LHH, dans laquelle 249 patients pédiatriques atteints de LHH ont été traités par des thérapies à base d'étoposide. Cette étude a montré une amélioration significative de la survie globale de plus de 50 %, pour une maladie auparavant presque toujours mortelle[41]. Alors que les thérapies à base d'étoposide et de corticostéroïdes restent le traitement standard pour les adultes atteints d'une LHH secondaire[42,43], de nouveaux outils thérapeutiques font leur apparition.

L'inhibition des Janus kinases (JAK) avec le ruxolitinib s'est révélée prometteuse en tant que traitement d'appoint dans la LHH[44-46]. Plusieurs cytokines impliquées dans la LHH, telles que l'IL-2, l'IL-6 et l'IFN-γ, dépendent de voies de signalisation dépendantes de JAK. Le ruxolitinib a été étudié comme traitement de sauvetage et est de plus en plus utilisé comme traitement de première intention, y compris chez les patients à faible risque, tels que ceux atteints d'une LHH auto-immune/auto-inflammatoire[47-49]. Dans notre pratique, nous traitons d'abord les patients avec de la dexaméthasone et de l'étoposide (souvent à une dose plus faible de 75 mg/m^2), puis nous les faisons passer à un traitement à base de ruxolitinib lorsque cela est possible afin de réduire l'exposition aux corticostéroïdes et la toxicité de la chimiothérapie.

L'émapalumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IFN-γ. Il a d'abord été étudié chez des patients atteints dans la LHH primaire récidivante ou réfractaire, avec des taux de réponse supérieurs à 60 % et une survie globale à 12 mois de 70 %[4]. Ces résultats ont également été confirmés par des données du monde réel, dans lesquelles les taux de réponse et les taux de survie globale se sont révélés comparables[50]. Les études chez l'adulte sont limitées, mais de petites études chez des patients atteints d'une LHH secondaire suggèrent une réponse positive[51]. L'accès à l'émapalumab est difficile dans le contexte canadien.

L'anakinra, un antagoniste de l'IL-1, est un autre agent utilisé pour traiter la LHH. Il peut être particulièrement efficace chez les patients atteints de SAM[52-54]. L'inhibition de l'IL-6 par le tocilizumab a gagné en reconnaissance lors de la pandémie à la COVID-19, où elle a permis d'améliorer les résultats des patients atteints de COVID-19 présentant un choc cytokinique. De petites études rétrospectives sur la LHH ont également démontré un bénéfice modeste chez les patients gravement malades[55-57]. Le nivolumab, un inhibiteur de point de contrôle immunitaire initialement conçu pour le traitement du cancer, a été utilisé avec succès chez des patients atteints d'une LHH secondaire à une infection au VEB[58,59].

Les patients atteints de la maladie de Still grave sont eux généralement traités par des glucocorticoïdes dans un premier temps. Ceux qui ne répondent pas aux stéroïdes ou qui présentent une maladie plus grave peuvent souvent bénéficier d'une inhibition de l'IL-1 ou de l'IL-6. D'après notre expérience, dans le cas de la maladie de Still grave, l'instauration rapide d'un traitement par anakinra ou tocilizumab est essentielle pour prévenir les lésions des organes cibles et réduire la toxicité des corticostéroïdes[28,60,61].

Le traitement de première intention de la MCMi-TAFRO est l'inhibition de l'IL-6 par le siltuximab (11 mg/kg par voie intraveineuse [I.V.]) ou le tocilizumab (8 mg/kg, jusqu'à 800 mg I.V.). Les corticostéroïdes peuvent être utilisés en traitement d'appoint, mais il convient de les arrêter rapidement pour minimiser la toxicité. D'autres agents peuvent être utilisés chez les patients présentant une maladie récidivante ou réfractaire, notamment les inhibiteurs de la protéine mTOR (cible mammalienne de la rapamycine), tels que le sirolimus, les antagonistes de l'IL-1, tels que l'anakinra, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), tels que l'adalimumab, la thalidomide ainsi que la chimiothérapie cytotoxique, tels que les protocoles utilisés dans le lymphome[39,62,63].

Conclusion

Les cliniciens doivent être en mesure de différencier la LHH des maladies qui lui ressemblent, notamment des entités pathologiques telles que la maladie de Still et le sous-type TAFRO de la maladie de Castleman multicentrique. Des biomarqueurs inflammatoires simples (PCR, ferritine, sCD25) et des résultats histologiques provenant de biopsies de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques et de la peau peuvent être combinés aux résultats cliniques pour parvenir à un diagnostic de travail rapide. Les thérapies émergentes, notamment l'inhibition des JAK et l'inhibition de cytokines spécifiques (IL-1, IL-6, IFN-γ, TNF), jouent un rôle croissant dans le traitement des patients alors que les traitements à base d'étoposide ont traditionnellement été le pilier du traitement.

Auteur correspondant

Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.
Courriel : lchen2@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

M. G. : Aucune déclaration.
L. C. : Aucune déclaration.

Références

1. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. Blood Rev. 2016;30(6):411-20.
2. Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, Jordan MB, Chen LYC. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. The Lancet. 2022;9(3):e217-e27.
3. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. Blood. 2004;104(3):735-43.
4. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. N Engl J Med. 2020;382(19):1811-22.
5. Carvelli J, Piperoglou C, Farnarier C, Vely F, Mazodier K, Audonnet S, et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. Blood. 2020;136(5):542-52.
6. Fajgenbaum David C, June Carl H. Cytokine Storm. New England Journal of Medicine. 2020;383(23):2255-73.
7. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. Blood Rev. 2021;45:100707.
8. Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine Storm Syndrome. Annual Review of Medicine. 2023;74(1):321-37.
9. Chen LYC, Quach TTT. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. The Lancet Microbe. 2021;2(2):e49-e50.
10. Zhang Q, Bastard P, Bolze A, Jouanguy E, Zhang S-Y, Effort CHG, et al. Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation. Med (New York, NY). 2020;1(1):14-20.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall

RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4.
12. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature. 2020.
13. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. The European Respiratory Journal. 2020;56(4):2003006.
14. Stukas S, Goshua G, Kinkade A, Grey R, Mah G, Biggs CM, et al. Reduced fixed dose tocilizumab 400 mg IV compared to weight-based dosing in critically ill patients with COVID-19: A before-after cohort study. Lancet Reg Health Am. 2022;11:100228.
15. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):124-31.
16. Chen LYC, Hayden A, Mattman A. Extreme hyperferritinaemia, soluble interleukin-2 receptor, and haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2019;185(3):605-6.
17. Rubin TS, Zhang K, Gifford C, Lane A, Choo S, Bleesing JJ, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. Blood. 2017;129(22):2993-9.
18. Fatma A, Raida BS, Mourad C, Ikram D, Zouheir B, Henda E. Performances of the H-score and the HLH-2004 score in the positive diagnosis of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Curr Res Transl Med. 2023;72(2):103430.
19. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014;66(9):2613-20.
20. Bilston L, Croden J, Taparia M, Karkhaneh M, Grossman J, Sun HL. Validation of the HScore and the HLH-2004 diagnostic criteria for the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a multicenter cohort. Eur J Haematol. 2022;109(2):129-37.
21. Minoia F, Bovis F, Davì S, Horne A, Fischbach M, Frosch M, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2019;78(10):1357-62.
22. Yao H, Wang Y, Wang Z, Zhao J, Deng X, Zhang Z, et al. The performance of the diagnostic scoring system or criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis for adult-onset Still's disease. A multicentre case-control study in China. Clin Exp Rheumatol. 2021;39 Suppl 132(5):129-34.
23. Zhang L, Yang X, Li TF, Liu X, Liu S. Comparison of MS score and HScore for the diagnosis of adult-onset Still's disease-associated macrophage activation syndrome. Ann Rheum Dis. 81. England2022. p. e99.
24. Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, Iyer S, Alotaibi AS, Mohamed SF, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2022;139(7):1098-110.
25. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. Critical Care. 2020;24(1):244.
26. Goubran M, McGinnis E, Stubbins RJ, Nicolson H, Pourshahnazari P, Belga S, et al. A young woman with persistent sore throat, Epstein-Barr virus, lymphadenopathy, and aberrant CD4 + CD7- T-cells. Am J Hematol. 2023;98(5):824-9.
27. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2017;129(12):1646-57.
28. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Antón J, Belot A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Annals of the Rheumatic Diseases. 2024:ard-2024-225851.
29. Martin BA. Just in time: mal-HLH in Sweden, 1997 to 2018. Blood. 2024;143(3):187-8.
30. Hayden A, Lin M, Park S, Pudek M, Schneider M, Jordan MB, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. Blood advances. 2017;1(26):2529-34.
31. Goubran M, Spaner C, Stukas S, Zoref-Lorenz A, Shojania K, Beckett M, et al. The role of C-reactive protein and ferritin in the diagnosis of HLH, adult-onset still's disease, and COVID-19 cytokine storm. Scientific reports. 2024;14(1):31306.
32. Beckett M, Spaner C, Goubran M, Wade J, Avina-Zubieta JA, Setiadi A, et al. CRP and sCD25 help distinguish between adult-onset Still's disease and HLH. Eur J Haematol. 2024.
33. Ruscitti P, Cantarini L, Nigrovic PA, McGonagle D, Giacomelli R. Recent advances and evolving concepts in Still's disease. Nat Rev Rheumatol. 2024.
34. Wahbi A, Tessoulin B, Bretonnière C, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Catastrophic adult-onset Still's disease as a distinct life-threatening clinical subset: case–control study with dimension reduction analysis. Arthritis research & therapy. 2021;23(1):1-10.
35. Abdelhay A, Mahmoud AA, Al Ali O, Hashem A, Orakzai A, Jamshed S. Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006–19: a national, retrospective cohort study. eClinicalMedicine. 2023;62.
36. Chandra H, Chandra S, Kaushik R, Bhat N, Shrivastava V. Hemophagocytosis on bone marrow aspirate cytology: single center experience in north himalayan region of India. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(5):692-6.
37. Chong DHY, Pasternak S, Taylor T, Armstrong S, Purdy K, Chen LYC. Skin biopsy findings of dyskeratotic keratinocytes and vacuolar interface change in a patient with Still's disease. The Lancet. 2024;404(10467):e6.
38. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, Gion Y, Kondo E, Kawano M, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. Am J

Hematol. 2016;91(2):220-6.
39. Nishimura Y, Fajgenbaum DC, Pierson SK, Iwaki N, Nishikori A, Kawano M, et al. Validated international definition of the thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, renal insufficiency, and organomegaly clinical subtype (TAFRO) of idiopathic multicentric Castleman disease. Am J Hematol. 2021;96(10):1241-52.
40. Takai K, Nikkuni K, Shibuya H, Hashidate H. [Thrombocytopenia with mild bone marrow fibrosis accompanied by fever, pleural effusion, ascites and hepatosplenomegaly]. Rinsho Ketsueki. 2010;51(5):320-5.
41. Henter JI, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol. 1997;28(5):342-7.
42. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, Horne A, Ishii E, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. The journal of allergy and clinical immunology. 2018;6(5):1508-17.
43. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019;133(23):2465-77.
44. Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Front Immunol. 2021;12:614704.
45. Wang J, Zhang R, Wu X, Li F, Yang H, Liu L, et al. Ruxolitinib-combined doxorubicin-etoposide-methylprednisolone regimen as a salvage therapy for refractory/relapsed haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Br J Haematol. 2021;193(4):761-8.
46. Zhou L, Liu Y, Wen Z, Yang S, Li M, Zhu Q, et al. Ruxolitinib combined with doxorubicin, etoposide, and dexamethasone for the treatment of the lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(11):3063-74.
47. Zhao L, Yang H, Qu WY, Lu YJ, Feng Z. Case report: Ruxolitinib plus dexamethasone as first-line therapy in haemophagocytic lymphohistiocytosis. Front Oncol. 2023;13:1054175.
48. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica. 2020;105(5):e210-e2.
49. Merrill SA, Spaner C, Chen LYC. Goodbye etoposide? Taking the leap to ruxolitinib in haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2024.
50. Chandrakasan S, Jordan MB, Baker A, Behrens EM, Bhatla D, Chien M, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with emapalumab. Blood advances. 2024;8(9):2248-58.
51. Chandrakasan S, Allen CE, Bhatla D, Carter J, Chien M, Cooper R, et al. Emapalumab Treatment in Patients With Rheumatologic Disease-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the United States: A Retrospective Medical Chart Review Study. Arthritis Rheumatol. 2024.
52. Lee BJ. Improved survival outcomes with anakinra over etoposide-based therapies for the management of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective multicenter research network study. Ther Adv Hematol. 2024;15:20406207241245517.
53. Naymagon L. Anakinra for the treatment of adult secondary HLH: a retrospective experience. Int J Hematol. 2022;116(6):947-55.
54. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children*. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(5):401-8.
55. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10285):1637-45.
56. Kim JY, Kim M, Park JK, Lee EB, Park JW, Hong J. Limited efficacy of tocilizumab in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective cohort study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022;17(1):363.
57. Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, Kamar N, Faguer S, group Ts. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome. Crit Care. 24. England2020. p. 166.
58. Liu P, Pan X, Chen C, Niu T, Shuai X, Wang J, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2020;135(11):826-33.
59. Sun J, Luo P, Guo Y, He Y, Wang C. Clinical Features, Treatment, and Outcomes of Nivolumab-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. J Immunother. 2024.
60. Bindoli S, De Matteis A, Mitrovic S, Fautrel B, Carmona L, De Benedetti F. Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease. Annals of the Rheumatic Diseases. 2024;83(12):1731-47.
61. Leavis HL, van Daele PLA, Mulders-Manders C, Michels R, Rutgers A, Legger E, et al. Management of adult-onset Still's disease: evidence- and consensus-based recommendations by experts. Rheumatology. 2023;63(6):1656-63.
62. Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS, Partridge HL, Pierson SK, Singh A, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. J Clin Invest. 2019;129(10):4451-63.
63. Mumau M, Irvine A, Ma C, Pierson SK, Shaw B, Gonzalez MV, et al. A Translational Approach to Identifying and Targeting TNF Signaling in Idiopathic Multicentric Castleman Disease. Blood. 2023;142:3921.
64. Domizio JD, Gulen MF, Saidoune F, Thacker VV, Yatim A, Sharma K, et al. The cGAS-STING pathway drives

type I IFN immunopathology in COVID-19. Nature. 2022;603(7899):145-51.
65. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120-8.
66. Campbell CM, Owen DR, Montazeripouragha A, McCormick I, Fajgenbaum DC, Chen LYC. Idiopathic multicentric Castleman disease with arteriolar endotheliopathy and secondary haemophagocytosis. The Lancet Haematology. 2022;9(7):e546.

À propos des auteurs



Anthea Peters, M.D., M.Sc., FRCPC

La Dre Peters est hématologue au *Cross Cancer Institute* d'Edmonton, en Alberta, et professeure agrégée au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta. Elle a obtenu son doctorat en médecine à l'Université de la Saskatchewan et sa résidence en médecine interne à l'Université de l'Alberta. Elle a effectué sa formation en hématologie, ainsi qu'un stage postdoctoral en lymphome à l'Université de Calgary. Ses intérêts cliniques et de recherche sont axés sur le lymphome et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), avec un intérêt particulier pour les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation.

Affiliations de l'autrice : Hématologue, *Cross Cancer Institute*. Professeure agrégée, Département d'oncologie, Université de l'Alberta, Calgary, Canada



Robert Puckrin, M.D., FRCPC

Le Dr Robert Puckrin est hématologue au Centre *Arthur Child Cancer* et à l'Université de Calgary, à Calgary, au Canada. Ses principaux domaines d'intérêt sont le lymphome, les thérapies cellulaires, les anticorps bispécifiques, les essais cliniques et les données du monde réel.

Affiliations de l'auteur : *Alberta Health Services* et Université de Calgary, Calgary, Canada

doi.org/10.58931/cht.2025.4167

Diagnostic et prise en charge du lymphome à petits lymphocytes (LPL) en 2025 par rapport à la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Anthea Peters, M.D., M.Sc., FRCPC
Robert Puckrin, M.D., FRCPC

Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome à petits lymphocytes (LPL) (ou lymphome lymphocytaire) sont reconnus comme une seule entité pathologique, mais avec des manifestations phénotypiques distinctes. La LLC et le LPL diffèrent par l'emplacement des cellules cancéreuses. On observe une atteinte prédominante dans sang périphérique (SP) dans la LLC et une atteinte ganglionnaire et splénique dans le LPL[1-3]. Cet article examinera les approches historiquement divergentes adoptées pour traiter la LLC et le LPL, mettra en évidence les progrès récents dans la compréhension de leur biologie commune et plaidera en faveur d'une approche unifiée de la prise en charge dans le monde réel ainsi que de l'inclusion dans les essais cliniques pour les deux entités.

Définitions des maladies et nomenclature

La LLC et le LPL se caractérisent tous deux par une accumulation anormale de lymphocytes B matures clonaux coexprimant le CD5 et le CD23[1]. L'immunophénotype commun à la LLC et au LPL se présente par l'expression de CD19 et CD5 et une faible expression des immunoglobulines (Ig) de surface IgM/IgD, CD20, CD22 et CD79b, tandis que les CD23 et CD200 sont fortement positifs[2]. Selon les lignes directrices de l'atelier international 2018 sur la LLC (iwCLL), le diagnostic de la LLC repose sur la mise en évidence de cellules B clonales persistantes dans le sang périphérique ≥ 5 × 10^9/L depuis ≥ 3 mois ou par des cytopénies dues à une infiltration de la moelle osseuse (MO)[1]. Pour les patients présentant < 5 × 10^9/L de cellules B clonales dans le sang périphérique, le LPL est diagnostiqué en présence d'une lymphadénopathie et/ou d'une organomégalie, alors que celles-ci sont absentes dans la lymphocytose à cellules B monoclonales (MBL, *monoclonal B lymphocytosis*).

La biologie du LPL par rapport à la LLC

Peu d'études ont tenté de définir les caractéristiques moléculaires propres au LPL mais les données disponibles suggèrent que les différences biologiques entre le LPL et la LLC sont mineures. Moia *et al*. ont comparé les caractéristiques moléculaires dans le SP, les ganglions lymphatiques (GL) et l'ADN tumoral circulant (ADNtc) de patients atteints de LPL en utilisant le séquençage multirégional[4]. Étonnamment, seulement 22 % des mutations géniques représentatives étaient communes aux trois compartiments, contrairement au lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et au lymphome de Hodgkin, dans lesquels l'ADNtc est plus représentatif de la tumeur. Tooze *et al*. ont comparé l'expression des récepteurs de chimiokines, l'analyse par puce à ADN de polymorphisme de nucléotide simple (SNP, single *nucleotide polymorphism*) et le profil protéomique entre la LLC et le LPL afin de déterminer la base biologique de leurs présentations cliniques légèrement différentes[5]. Les récepteurs de chimiokines CXCR3 et CXCR4, impliqués dans la migration et le maintien des niches, étaient plus fortement exprimés dans la LLC, tandis que le CD49b, une molécule d'adhésion, était plus fortement exprimé dans le LPL.

Martinez-Trillos *et al*. ont décrit un vaste ensemble de données concernant 777 patients atteints de LLC et 113 patients atteints de LPL et ont comparé les caractéristiques cliniques et le profil mutationnel[6]. Lorsque les patients atteints

de LLC de stade Rai 0 et de stade Binet A (stade A0) ont été exclus, les seules caractéristiques biologiques significativement différentes de la LLC étaient une expression plus élevée de CD38, CD49d et la trisomie 12, dont aucunes n'altèrent la prise en charge clinique. Il n'y avait aucune différence en ce qui concerne la délétion 17p (del[17p]) entre la LLC et le LPL, ce qui est en accord avec des études antérieures[3]. Les profils d'expression génique du sang n'ont également révélé aucune différence entre la LLC et la SLL, ce qui confirme encore leur biologie sous-jacente commune.

Présentation clinique du LPL

L'âge médian au moment du diagnostic du LPL est d'environ 70 à 75 ans, ce qui est semblable à la LLC[5-10]. La plupart des patients présentent une lymphadénopathie (> 95 %), tandis que certains présentent une splénomégalie (> 25 %), une atteinte modérée du SP ou de la MO ou, plus rarement, une atteinte d'autres organes extraganglionnaires (5 à 20 %)[7,9]. Une proportion des patients atteints de LLC (5 à 20 %) semblent présenter une maladie localisée[3,6-9], bien qu'une évaluation rigoureuse de l'atteinte du SP ou de la MO puisse révéler des signes de maladie ailleurs. Les symptômes systémiques ou « B » sont rares[7-9]. Un sous-groupe de patients atteints de LLC peut développer une présentation plus agressive sur le plan clinique, compatible avec une LLC ou un LPL accéléré ou une transformation de Richter en LDCBG[7].

La plupart des patients atteints de LPL présentent un hémogramme relativement normal, car la présence de lymphocytes B clonaux circulants ≥ 5 × 10^9/L ou de cytopénies attribuables à une atteinte de la moelle osseuse est considérée comme une LLC1. Une lymphocytose peut cependant survenir dans le sang périphérique au fil du temps, car certains patients atteints de LPL évoluent vers un phénotype LLC évident ou vice versa[6,7,9]. L'évolution d'un LPL vers la phase leucémique n'affecte pas les issues des patients[6]. Notons que des études plus anciennes ont fait état d'une prévalence plus élevée d'atteinte de la moelle osseuse (43 à 92 %) ou de cytopénies (4 à 15 %)[3,11] chez les patients atteints de LPL, mais celles-ci ont été publiées avant que les critères de diagnostic de la iwCLL de 2018 pour le LPL ne soient révisés pour exiger une « absence de cytopénies causées par un infiltrat clonal de la moelle osseuse »[1].

Évaluation diagnostique du LPL

Une biopsie ganglionnaire est généralement nécessaire pour établir un diagnostic de LPL, mais si la cytométrie en flux du sang périphérique est cohérente avec un immunophénotype de LLC (avec < 5 × 10^9/L de cellules B clonales) et que l'examen physique ou l'imagerie révèle des ganglions lymphatiques hypertrophiés, le diagnostic de LPL peut être déduit. L'imagerie diagnostique n'est généralement pas nécessaire pour la stadification initiale ou l'évaluation de la réponse de la LLC ou du LPL dans la pratique clinique courante, mais elle peut être réalisée pour l'inclusion dans un essai clinique, pour déterminer le risque de lyse tumorale avant le vénétoclax ou pour les patients chez lesquels on soupçonne une transformation de Richter[1]. Les patients atteints de LPL devraient subir des analyses de marqueurs pronostiques moléculaires (p. ex., statut de mutation *IGHV*, statut de mutation *TP53*, cytogénétique) du SP, d'un GL et/ou de la MO chaque fois que possible[12], bien que cela semble rarement être effectué dans la pratique clinique de routine[7]. En l'absence de cellules malignes suffisantes dans le SP et la MO, le tissu lymphatique peut être utilisé pour déterminer le statut de la mutation *TP53* par séquençage de nouvelle génération (SGN) et la présence de la del(17p) par hybridation in situ en fluorescence (FISH), avec les mises en garde que le tissu frais ou congelé est toujours préféré au tissu fixé au formol, en raison de la dégradation de l'ADN et que les capacités des laboratoires locaux pour chaque test varient[13].

Lignes directrices dans le traitement du LPL

De nombreux patients atteints de LPL sont asymptomatiques au moment du diagnostic et peuvent être d'abord gérés par une surveillance active jusqu'à ce que les critères de l'iwCLL pour le début du traitement soient satisfaits[1]. Les indications les plus courantes pour instaurer un traitement sont notamment une lymphadénopathie ou une splénomégalie progressive ou symptomatique, des cytopénies à médiation immunitaire réfractaires ou une atteinte extraganglionnaire[7]. Une étude a observé que les patients atteints de LPL ont un délai avant le

premier traitement plus court que ceux atteints de LLC, bien que cette différence n'ait pas persisté lors de la comparaison appariée de patients atteints de LPL et de LLC de même stade[6].

Historiquement, de nombreux patients atteints de LPL ont été traités en utilisant des approches thérapeutiques développées pour le lymphome folliculaire et d'autres lymphomes non hodgkiniens à cellules B indolents (LNHi), plutôt que pour la LLC. Ceci est illustré par une directive de la Société italienne d'hématologie de 2015 qui recommandait des stratégies de prise en charge similaires pour le LPL, le lymphome de la zone marginale et le lymphome lymphoplasmocytaire[14]. Les progrès réalisés dans la compréhension de la biologie commune de la LLC et du LPL ont conduit à un consensus croissant sur le fait que les patients atteints de LPL devraient être traités de la même manière que ceux atteints de LLC. Cela se reflète dans les lignes directrices actuelles du Canada[15], de la Chine[16], de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO)[17], de la *Lymphoma Research Foundation*[18] et du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[19] des États-Unis, qui recommandent toutes des approches thérapeutiques similaires pour les deux maladies. Le traitement du LPL n'est toutefois pas explicitement abordé par les directives publiées par la *British Society for Haematology*[20,21] ou les groupes australasiens[22] et néerlandais HOVON, ce qui souligne la nécessité permanente de clarifier et d'harmoniser la prise en charge du LPL et de la LLC entre les régions.

La seule distinction entre la LLC et le LPL dans les directives de traitement concerne l'utilisation potentielle de la radiothérapie pour les patients atteints d'un LPL localisé symptomatique, qui est mentionnée comme option de traitement dans les directives de l'ESMO et du NCCN, entre autres[14,16,17,19]. Les données étayant cette approche de radiothérapie se limitent par contre à de petites cohortes de l'ère moderne et suggèrent des taux de rechute relativement élevés avec cette stratégie[24].

Représentation du LPL dans les essais cliniques sur la LLC

Les patients atteints de LPL ont malheureusement été exclus de nombreux essais cliniques pivots sur la LLC, notamment les essais CLL10, CLL11, CLL13, CLL14, A041202, ELEVATE-TN, ELEVATE-RR et MURANO. En effet, une analyse de 56 essais cliniques de phase II et III cités dans les directives du NCCN 2024 a révélé que les patients atteints de LPL n'étaient explicitement inclus que dans 38 % des essais cliniques sur la LLC entre 1999 et 2020[25]. Paradoxalement, plutôt que d'être inclus dans des essais sur la LLC, les patients atteints de LPL ont été inclus dans de nombreux essais cliniques consacrés au lymphome folliculaire et à d'autres lymphomes à cellules B indolents au cours de cette période, notamment dans lessais StiL NHL1 et GADOLIN. L'inclusion des patients atteints d'un LPL dans les essais cliniques sur la LLC a varié selon les classes de thérapies, allant de 0 % des essais cliniques évaluant l'immunochimiothérapie ou les inhibiteurs de BCL2, à 67 % avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iTKB) ou les combinaisons d'inhibiteurs de la TKB et de BCL2[25].

L'exclusion arbitraire des patients atteints d'un LPL de la recherche clinique sur la LLC représente un obstacle important à la participation aux essais cliniques et à l'accès équitable aux thérapies innovantes contre le cancer. Afin de remédier à ce problème, les directives de l'iwCLL de 2018 stipulent que « l'inclusion de patients atteints de LPL dans les essais cliniques sur la LLC est encouragée »[1]. Fait rassurant, l'inclusion de patients atteints de LPL dans les essais cliniques sur la LLC cités dans les lignes directrices du NCCN a augmenté au fil du temps, passant de 13 % dans les études dont le recrutement a débuté entre 1999 et 2012 à 55 % dans celles qui ont débuté à partir de 2013[25]. Qui plus est, les patients atteints de LPL semblent être admissibles à 77 % des essais cliniques en cours ou prévus sur la LLC enregistrés sur ClinicalTrials.gov en novembre 2024[25]. Malgré ces améliorations prometteuses dans la conception des essais cliniques, les patients atteints de LPL restent exclus de plusieurs essais récents ou en cours, notamment les essais AMPLIFY, CELESTIAL-TNCLL et CLL17, ce qui souligne la nécessité de continuer à soutenir l'inclusion du LPL dans la recherche clinique sur la LLC.

Prise en charge du LPL dans la pratique clinique

La prise en charge du LPL dans la pratique clinique reste très variable, ce qui reflète l'exclusion historique des patients atteints de LPL des essais cliniques sur la LLC et les incohérences antérieures dans les directives thérapeutiques. Une étude rétrospective portant

sur 60 patients atteints de LPL traités en Alberta entre 2015 et 2022 a révélé que 55 % d'entre eux avaient reçu des traitements sous-optimaux traditionnellement utilisés pour les lymphomes à cellules B indolents plutôt que des traitements spécifiques à la LLC[7]. Il s'agissait notamment de traitements utilisés dans le traitement du LNHi comme le rituximab en monothérapie, le rituxumab en entretien ou à faibles doses, plutôt que des traitements spécifiques à la LLC comme l'immunochimiothérapie à base d'anthracycline ou de platine, et même de la greffe de cellules souches autologues[7]. Bien que les patients ayant commencé un traitement entre 2019 et 2022 aient été plus susceptibles de recevoir des traitements conformes aux directives pour la LLC que ceux traités entre 2015 et 2018 (64 % contre 28 %), certains patients atteints de LPL ont continué à recevoir une immunochimiothérapie ou une monothérapie au rituximab au lieu d'un inhibiteur de la BTK ou de BCL2, tous deux financés par les régimes publics[7]. Des pratiques de traitement divergentes pour le LPL ont été signalées de manière similaire lors d'études menées en Europe et aux États-Unis[8-10].

Compte tenu des preuves solides issues des essais cliniques qui confirment l'efficacité et la tolérance supérieures des nouveaux agents ciblés par rapport à l'immunochimiothérapie dans la LLC, il est probable que les patients atteints de LPL tireraient des bénéfices similaires de ces traitements plutôt que des schémas thérapeutiques traditionnellement utilisés pour les LNHi. Les analyses de sous-groupes des essais SEQUOIA et HELIOS suggèrent une efficacité comparable des inhibiteurs de la TKB dans les populations atteintes de LLC et de LPL[26-28], bien que les conclusions définitives soient limitées en raison du petit nombre de patients atteints de LPL inclus. Les données du monde réel confirment l'efficacité des inhibiteurs de la TKB et de BCL2 chez de petites cohortes de patients atteints de LPL[7,9]. Toutefois, des essais cliniques supplémentaires et des données du monde réel avec des patients atteints de LPL sont nécessaires pour mieux définir les risques et les avantages des nouveaux traitements utilisés dans la LLC — compte tenu notamment de l'activité préférentielle des inhibiteurs de la TKB dans les maladies ganglionnaires, du risque accru de syndrome de lyse tumorale associé aux inhibiteurs de BCL2 en cas d'adénopathie volumineuse et de l'applicabilité incertaine des stratégies de traitement ciblant la maladie résiduelle minimale (MRM) chez les patients sans atteinte manifeste de la moelle osseuse[25].

Conclusions

Le LPL et la LLC représentent la même entité pathologique, mais diffèrent légèrement dans leur présentation clinique. La différenciation entre le LPL et la LLC est largement théorique, car ils partagent des caractéristiques biologiques, évoluent souvent d'un phénotype de la maladie à l'autre, ont des taux de réponse similaires au traitement et ne présentent aucune différence perceptible en termes de résultats. La distinction arbitraire entre le LPL et la LLC peut avoir des conséquences négatives pour les patients, telles que l'exclusion de l'accès à de nouvelles thérapies dans les systèmes de santé publics et une détresse émotionnelle ou une confusion importante lorsque les patients sont informés qu'ils sont atteints d'un lymphome, puis d'une leucémie. Bien que de nombreuses lignes directrices stipulent désormais que la LLC et le LPL doivent être traités de manière identique, certaines ne traitent pas explicitement du LPL et de nombreux essais cliniques limitent le recrutement à la LLC et excluent la LPL sans justification. À l'avenir, nous encourageons les promoteurs d'essais cliniques à inclure les patients atteints de LPL aux côtés de ceux atteints de LLC et les comités d'experts à intégrer explicitement le LPL dans les lignes directrices de pratique clinique de la LLC. Ces mesures sont essentielles pour garantir un accès équitable aux traitements et des soins optimaux à tous les patients atteints de LLC et de LPL.

Autrice correspondante

Anthea Peters, M.D., M.Sc., FRCPC
Courriel : anthea.peters@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers

A. P. : Aucune déclaration.
R. P. : Aucune déclaration.

Références

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood.

2016;127(20):2375-90.
3. Santos FP, O'Brien S. Small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: are they the same disease? Cancer J. 2012;18(5):396-403.
4. Moia R, Favini C, Ferri V, Forestieri G, Terzi Di Bergamo L, Schipani M, et al. Multiregional sequencing and circulating tumour DNA analysis provide complementary approaches for comprehensive disease profiling of small lymphocytic lymphoma. Br J Haematol. 2021;195(1):108-12.
5. Tooze JA, Hamzic E, Willis F, Pettengell R. Differences between chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma cells by proteomic profiling and SNP microarray analysis. Cancer Genet. 2017;218-219:20-38.
6. Martínez-Trillos A, Pinyol M, Delgado J, Aymerich M, Rozman M, Baumann T, et al. The mutational landscape of small lymphocytic lymphoma compared to non-early stage chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2018;59(10):2318-26.
7. Puckrin R, Owen C, Stewart D, Peters A. Real-world management of small lymphocytic lymphoma as chronic lymphocytic leukaemia versus an indolent non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2023;202(2):445-8.
8. Olszewski AJ, Shafqat H, Ali S. Disparate survival outcomes after front-line chemoimmunotherapy in older patients with follicular, nodal marginal zone and small lymphocytic lymphoma. Leuk Lymphoma. 2015;56(4):942-50.
9. Cencini E, Calomino N, Sicuranza A, Gozzetti A, Fabbri A, Bocchia M. Are small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia the same disease? The unsolved dilemma. J Chemother. 2024;36(6):501-5.
10. Sachanas S, Pangalis GA, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Levidou G, et al. Small Lymphocytic Lymphoma: Analysis of Two Cohorts Including Patients in Clinical Trials of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GCLLSG) or in "Real-Life" Outside of Clinical Trials. Anticancer Res. 2019;39(5):2591-8.
11. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, McLaughlin P, Wierda WG, Ferrajoli A, et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol. 2007;25(29):4648-56.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.
13. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Leukemia. 2018;32(5):1070-80.
14. Tarella C, Arcaini L, Baldini L, Barosi G, Billio A, Marchetti M, et al. Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation guidelines for the management of indolent, nonfollicular B-cell lymphoma (marginal zone, lymphoplasmacytic, and small lymphocytic lymphoma). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(2):75-85.
15. Owen C, Banerji V, Johnson N, Gerrie A, Aw A, Chen C, et al. Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update. Leuk Res. 2023;125:107016.
16. Association HCoCM, Association HOCoCA-C, Leukemia CWGfCL. [The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China(2022)]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2022;43(5):353-8.
17. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23-33.
18. Soumerai JD, Barrientos JC, Ahn IE, Coombs CC, Gladstone DE, Hoffmann MS, et al. Consensus Recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation Workshop on Treatment Selection and Sequencing in CLL or SLL. Blood Adv. 2024.
19. N. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2025 — October 1, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf2024 [
20. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2018;182(3):344-59.
21. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2022;197(5):544-57.
22. Anderson MA, Bennett R, Badoux X, Best G, Chia N, Cochrane T, et al. Chronic lymphocytic leukaemia Australasian consensus practice statement. Intern Med J. 2023;53(9):1678-91.
23. Raa DGT, van der Straten L, van Gelder M, Kersting S, Levin MD, Mous R, et al. Diagnosis, treatment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the Dutch HOVON CLL working group. Leuk Lymphoma. 2022;63(10):2276-89.
24. Burlile JF, Saifi O, Laughlin B, Harmsen WS, Rule WG, Peterson JL, et al. Local Control after Low-Dose Radiation for Two Rare Forms of Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics , . 2023;117(2):e459.
25. Puckrin R, Owen C, Peters A. Underrepresentation of Small Lymphocytic Lymphoma in Clinical Trials for Chronic Lymphocytic Leukemia. Eur J Haematol. 2024.
26. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(8):1031-43.
27. Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. Haematologica. 2021;106(9):2354-63.
28. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol. 2016;17(2):200-11.

Inscrivez-vous aux prochains numéros numériques ou imprimés à catalytichealth.com/cht

En cherchez-vous plus?
Tous les numéros de Actualité hématologique au Canada sont disponibles en ligne à canadianhematologytoday.com

© 2025 Actualité hématologique au Canada